



Les isohexides comme nouvelle plateforme biosourcée pour l'organocatalyse

Marine Janvier

► To cite this version:

Marine Janvier. Les isohexides comme nouvelle plateforme biosourcée pour l'organocatalyse. Chimie théorique et/ou physique. Université Claude Bernard - Lyon I, 2015. Français. NNT : 2015LYO10223 . tel-01260364

HAL Id: tel-01260364

<https://theses.hal.science/tel-01260364>

Submitted on 22 Jan 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

Délivrée par
L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1
ÉCOLE DOCTORALE DE CHIMIE DE LYON

Pour l'obtention du
DIPLÔME DE DOCTORAT
Spécialité Chimie

Les isohexides comme nouvelle plateforme biosourcée pour l'organocatalyse

Soutenue publiquement le 16 novembre 2015

par
Marine JANVIER

Directeurs de thèse : Pr Florence POPOWYCZ, Dr Sylvie MOEBS-SANCHEZ

Composition du jury :

Pr Bruno ANDRIOLETTI	Président <i>Université Claude Bernard Lyon 1</i>
Pr Christine SALUZZO	Rapporteur <i>Institut Universitaire de Technologie du Mans</i>
Pr Giang VO-THANH	Rapporteur <i>Université Paris-Sud 11</i>
Pr Florence POPOWYCZ	Directeur <i>INSA de Lyon</i>
Dr Sylvie MOEBS-SANCHEZ	Co-directeur <i>INSA de Lyon</i>
Dr Catherine PINEL	Invité <i>IRCELYON</i>

Numéro d'ordre : 223 - 2015

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

M. François-Noël GILLY

Vice-président du Conseil d'Administration

M. le Professeur Hamda BEN HADID

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

M. le Professeur Philippe LALLE

Vice-président du Conseil Scientifique

M. le Professeur Germain GILLET

Directeur Général des Services

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Faculté d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : Mme. la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. F. DE MARCHI

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme Caroline FELIX

Département GEP

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Département Mathématiques

Directeur : M. le Professeur Georges TOMANOV

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Département Physique

Directeur : M. Jean-Claude PLENET

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. Y. VANPOULLE

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Polytech Lyon

Directeur : M. P. FOURNIER

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. PIGNAULT

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. N. LEBOISNE

Résumé

Les Isohexides Comme Plateforme Biosourcée Pour L'organocatalyse

L'isosorbide est un dianhydrohexitol chiral obtenu énantiomériquement pur par double déshydratation du sorbitol, un des produits majoritaires de l'industrie amidonnière résultant de l'hydrogénation du glucose. L'intérêt croissant pour l'isosorbide ces deux dernières décennies s'explique notamment grâce à sa production industrielle par des entreprises comme Roquette (20 000 tonnes par an). Cette disponibilité a permis la valorisation de l'isosorbide dans divers domaines : polymères (polyéthylène isosorbide téréphtalate), tensioactifs, solvants (diméthyl isosorbide) et pharmaceutique (isosorbide dinitrate).

Les propriétés de l'isosorbide ont ouvert la voie à des applications en induction chirale comme ligand, auxiliaire ou catalyseur par transfert de phase. D'autres isohexides (isomannide et isoidide) ont été moins étudiés. Leur structure conformationnelle rigide offre une grande diversité de modifications afin de moduler leurs propriétés électroniques et stériques. Les isohexides sont des candidats prometteurs pour le développement d'organocatalyseurs biosourcés. Très récemment, l'alkylation énantiosélective d'indole catalysée par des dérivés thiourées basées sur le squelette isohexide a été décrite.

Au cours de cette thèse, la fonctionnalisation des isohexides en dérivés aminés est rapportée. La synthèse d'une première série d'amino-alcools, amino-éthers et diamines est décrite. Une seconde génération d' α -amino-amides et 1,2-diamines est obtenue par amidation. Ces dérivés aminés sont engagés comme organocatalyseurs dans la synthèse asymétrique de la warfarine (avec des résultats atteignant 20% de rendement et 28% d'e.e.) et l'aldolisation de l'isatine (jusqu'à 73% de rendement et 33% d'e.e.).

Mots-clés : isohexides ; diols biosourcés ; organocatalyse ; synthèse asymétrique ; 1,4-diamines ; α -amino-amides ; 1,2-diamines ; addition 1,4 ; warfarine ; aldolisation ; isatine.

Laboratoire de Chimie Organique et Bioorganique, Institut National Des Sciences Appliquées, INSA Lyon, Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires, UMR 5246, Bâtiment Jules Verne, 1er étage, 20 Avenue Albert Einstein, F-69621 Villeurbanne Cedex

Abstract

From Isosorbide Towards New Bio-Based Organocatalysts

Isosorbide is a chiral dianhydrohexitol obtained in enantiomerically pure form by double dehydration of sorbitol, a major product of the starch industry resulting from hydrogenation of glucose. Isosorbide has been increasingly studied these last twenty years, mainly thanks to industrial companies, such as Roquette (France) that implemented the production to 20,000 tons a year. This availability allowed the promotion of isosorbide applications in various fields: polymers (polyethylene isosorbide terephthalate), surfactants, solvents (dimethyl isosorbide) and pharmacy (isosorbide dinitrate).

Isosorbide structural properties opened its investigation as a chiral inducer either as a ligand, an auxiliary or a phase transfer catalyst. Other isohexides (isomannide, isoidide) were much less studied. These diastereomeric conformationally rigid structures offer a large diversity of functionalizations to tune their electronic and steric properties. Isohexides are promising candidates for the development of biosourced organocatalysts. Very recently, Friedel-Crafts enantioselective alkylation of indole mediated by thiourea organocatalysts derived from isohexides has been described.

In this thesis, the functionalization of isohexides into amino derivatives is reported. A first serie of amino-alcohols, amino-ethers and diamines is reported. A second generation of α -amino-amides and 1,2-diamines is then obtained *via* amidation. These nitrogen-functionalized derivatives are screened as organocatalysts for the asymmetric synthesis of warfarin (with results up to 20% of yield and 28% of e.e.) and for isatin aldolisation (with results up to 73% of yield and 33% of e.e.).

Key words : isohexides ; biosourced diols ; organocatalysis ; asymmetric synthesis ; 1,4-diamines ; α -amino-amides ; 1,2-diamines ; 1,4-addition ; warfarin ; aldolisation ; isatin.

Laboratoire de Chimie Organique et Bioorganique, Institut National Des Sciences Appliquées, INSA Lyon, Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires, UMR 5246, Bâtiment Jules Verne, 1er étage, 20 Avenue Albert Einstein, F-69621 Villeurbanne Cedex

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier Yves Queneau pour son accueil au sein du laboratoire de Chimie Organique et Bioorganique de l'INSA.

Un grand merci à Florence et Sylvie, mes directrices de thèse, pour leur implication hors-norme dans ce projet. Elles ont su me faire tous leurs retours et conseils d'une voie commune. Elles se sont assurées qu'au moins une porte de bureau restait ouverte pour moi, poussant le professionnalisme jusqu'à alterner leurs congé maternité ;) ! Elles ont chacune répondu présente en tant que soutien scientifique sur le projet, mais aussi lors des guérillas internes et face à mes Grands Questionnements Existentiels. Elles ont toujours eu cette volonté de me pousser vers l'avant dans le but d' « alleer plus haaaaut » (le leitmotiv TinaArenesque de Flo).

Je voudrais aussi remercier notre équipe de titulaires au complet : Mohamed pour ses pâtisseries orientales ramenées des visites en famille, Mc Lucie pour ses réparations improbables, Laurent pour sa sérénité à toute épreuve, Stéphane pour sa chimie de cowboy.

Un grand merci à tous mes collègues enseignants de l'UCBL, pour leur confiance en mes capacités pédagogiques, et à notre cher technicien Didier, le rayon de soleil des salles de TP.

Merci à Julien Bernard pour sa confiance dans l'encadrement du stage M2 d'Aïda, et les nombreux dépannages de réactifs et solvants ces trois dernières années.

Je tiens aussi à remercier l'équipe du GEMBAS pour leur accueil chaleureux, et particulièrement à Bastien Doumèche pour son implication dans notre projet et sa volonté de me transmettre un maximum de connaissances pendant mon court séjour chez les biochimistes.

Une pensée (presque) nostalgique pour nos hommes à tout faire, Luigi, Le-Trolls-Rose et Godzilla, pour leurs idées toujours plus inventives et leur réserve de Fébrèze[®], sources inépuisables de fous rires.

Milles mercis à mes compagnons de route (par ordre de rencontres) : Thibaut, qui a fini par comprendre (presque) toutes nos blagues, Meddy, dont la bonne humeur constante permet d'oublier ses odeurs de frites, Manon, qui sait manier le pied-de-biche sur fond de

Nostalgie en proclamant haut et fort qu'elle est Magnifique, Vincent et ses ô combien nombreuses Médailles, Julien, qui comprend le double sens des « petits roberts » des cruciverbistes, Maha notre sœur de cœur, Hubert et ses dessins toujours plus explicites d'organes fous.

Merci à mes amies longue-distance et leurs coups de fil réconfortants : Marine, qui m'aura fait découvrir la fameuse barre téléphonique des 3 heures, et qui sait toujours me stopper dans mes pintaderies, et Julie, qui m'a prouvé que les problèmes de thésards traversent les frontières.

Comme une actrice hollywoodienne à qui ont remis un oscar, je tiens à remercier mes parents, sans qui rien n'aurait été possible. Ils m'ont transmis le goût d'apprendre, parmi mille autres choses, et m'ont toujours soutenue et écoutée (ce n'est pas une mince affaire au vu de mon débit de paroles). Ils ont cherché à comprendre les chromatographies avec des colorants et la chiralité avec les mains. Un bisou en rab au Papounet qui a même eu le courage de relire une bonne centaine de pages de chimie à la recherche de fautes d'orthographe... Et un merci à mon Grand Frère : en tentant de m'apprendre la division en CP, les repères orthonormés en CM1 et la résolution d'équations du second degré en 6ème, il m'a poussé à toujours voir plus loin. Le regard fier qu'il a toujours porté sur sa petite sœur a été un encouragement précieux.

Enfin, les mots me manquent pour remercier mon Kévin. Son soutien a permis de passer avec succès cette sacrée étape qu'est la thèse. Il a répondu présent dans les bons comme les moins bons moments ces trois dernières années. Il sait mieux que personne me réconforter et me faire rire pour tout relativiser. Bientôt son tour de tourner cette grande page, mais je lui décerne dès à présent le titre de Docteur Es Marine.

Liste des abréviations

ACN : acétonitrile

AcOH : acide acétique

AcOEt : acétate d'éthyle

ADH : enzyme alcool déshydrogénase

AIBN : azobisisobutyronitrile

APTS : acide *para*-toluène sulfonique

Boc : *tert*-butoxycarbonyloxy

BSA : bis(triméthylsilyl)acétamide

COD : cycloocta-1,5-diène

Conv. : conversion

DCC : *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide

DCM : dichlorométhane

ddppi : 1,4:3,6-dianhydro-2,5-dideoxy-2,5-bis(diphenyl-phosphino)-L-iditol

ddppm : 1,4:3,6-dianhydro-2,5-dideoxy-2,5-bis(diphenyl-phosphino)-D-mannitol

DEAD : diéthyl azodicarboxylate

DHF : dihydrofurane

DIAD : diisopropyl azodicarboxylate

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

DMC : diméthylcarbonate

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

DNP : 2,4-dinitrophénol

e.d. : excès diastéréoisomérique

e.e. : excès énantiomérique

EDC : 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide

éq : équivalent molaire

éq mass : équivalent massique

HMPA : hexaméthylphosphoramide

HOBt : hydroxybenzotriazole

LDA : diisopropylamidure de lithium

M.O. : microonde

Ms ou **mésyle** : méthanesulfonyle

MTBE : méthyl *tert*-butyl éther

NAD(P) : nicotinamide adénine dinucléotide (phosphate)

NBD : norbornadiène

n.c. : non communiqué

n.d. : non déterminé

NHC : carbène *N*-hétérocyclique

Pyr : pyridine

Pyr-APTS : pyridinium *para*-toluenesulfonate

Rdt : rendement

Red-Al[®] : sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminumhydride

TCA : acide trichloroacétique

THF : tétrahydrofurane

Tf ou **triflyle** : trifluorométhylsulfonyle

TFA : acide trifluoroacétique

Tf₂N : bis(trifluoromethane)sulfonimide

Ts ou **tosyl** : *para*-toluenesulfonyle

Tol : toluène

Sommaire

Résumé	iii
Abstract	v
Remerciements	vii
Liste des abréviations	x
Chapitre I. Etat de l'art sur les isohexides.....	16
A. Généralités	18
1. Description	19
2. Production des isohexides	21
3. Grands domaines d'applications	25
3. a. Polymères	25
3. b. Applications pharmaceutiques	27
3. c. Autres	30
B. Applications en induction asymétrique.....	32
1. Auxiliaires chiraux.....	32
1. a. Alkylation	32
1. b. Cycloaddition	34
1. c. Réactions radicalaires	35
1. c. i. Couplage au SmI_2	35
1. c. ii. Cyclisation radicalaire.....	36
2. Ligands chiraux pour la catalyse organométallique.....	37
2. a. Ligands chiraux phosphorés	38
2. a. i. Ligands phosphines	38
2. a. ii. Ligands phosphites et phosphinites.....	39
2. a. iii. Ligands amidophosphites.....	40
2. b. Ligands chiraux aminés.....	42
3. Organocatalyse.....	45

3. a. Organocatalyse non covalente	47
3. a. i. Liquides ioniques chiraux	47
3. a. ii. Catalyse par transfert de phase	49
3. a. iii. Activation par liaison hydrogène	50
3. b. Organocatalyse covalente et organocatalyse bifonctionnelle.....	50
4. Introduction du projet de thèse	51
Chapitre II. Synthèse de dérivés d'isohexides mono- ou di- amines comme organocatalyseurs potentiels	55
A. Synthèse de dérivés amines simples	57
1. Mono-amines	57
1. a. Etat de l'art sur la synthèse des mono-amines.....	58
1. b. Synthèse de mono-amines dérivées de l'isosorbide	61
1. c. Mono-amines primaires dérivées de l'isomannide.....	67
1. d. Bilan	68
2. Diamines	70
2. a. Etat de l'art	70
2. b. Synthèse des diamines dérivées de l'isosorbide et de l'isomannide	71
3. Synthèse et fonctionnalisation de l'isoidide	73
3. a. Synthèse de l'isoidide à partir de l'isomannide.....	73
3. b. Synthèse de la diamine <i>endo-endo</i> dérivée de l'isoidide	74
3. c. Etude préliminaire d'une conversion biocatalysée de l'isosorbide en isoidide.....	77
B. Introduction du motif 1,2-diamine	79
1. Couplage peptidique	80
1. a. Etat de l'art des synthèses d'amides d'isohexides.....	80
1. b. Développement de la méthode de couplage par catalyse par l'acide borique.....	81
1. c. Variation des acides carboxyliques et acides aminés couplés	85
1. d. Variation du squelette isohexide	88
2. Réduction et déprotection	90
Chapitre III. Évaluation des dérivés aminés comme catalyseurs	97

A. Synthèse asymétrique de la warfarine	99
1. Etat de l'art.....	99
2. Criblage de catalyseurs pour la synthèse de la warfarine	104
2. a. Optimisation des conditions d'analyse et de synthèse	104
2. b. Criblage des dérivés amines de première génération	108
B. Aldolisation de l'isatine	111
1. Etat de l'art.....	111
2. Criblage de catalyseurs pour l'aldolisation de l'isatine	114
2. a. Optimisation des conditions d'analyse et de synthèse	114
2. b. Criblage des dérivés amines et amides.....	117
C. Ouvertures à d'autres domaines de l'induction asymétrique.....	120
1. Application en catalyse organométallique : addition du diéthylzinc sur la chalcone .	120
1. a. Etat de l'art	120
1. b. Evaluation de l'activité des dérivés isohexides.....	121
2. Application en tant qu'auxiliaire chiral : synthèse multi-composants.....	124
Conclusion générale	127
Chapitre IV. Partie expérimentale	130
Bibliographie.....	224
Annexes	237
Table des illustrations.....	242
Figures	242
Schémas	243
Tableaux	245

Chapitre I. Etat de l'art sur les isohexides

A. Généralités

Dans un contexte de raréfaction des ressources fossiles et de réchauffement climatique, la chimie verte s'est inscrite comme un axe majeur de la recherche et de l'industrie. Le XIX^{ème} siècle a vu émerger cette sensibilité nouvelle par le développement de procédés plus respectueux de l'environnement. Ainsi, dans les années 1870, le procédé Solvay a supplanté l'ancien procédé Leblanc pour la synthèse du carbonate de sodium : cette alternative limitait la production de déchets toxiques et non valorisables et instaurait des systèmes de recyclage. En 1998, Paul Anastas^[1] rationalisait la chimie verte en énonçant douze principes visant à diminuer l'impact négatif de la chimie sur l'environnement. Les trois notions de base consistaient en la minimisation des déchets, la réduction des problèmes liés à la santé, la sécurité et l'environnement, et l'utilisation de matières premières issues de ressources naturelles renouvelables à la place des ressources fossiles.

Le XX^{ème} siècle a donc vu se multiplier le développement de technologies vertes et durables pour la conversion de la biomasse en biocarburants, biomatériaux et produits chimiques de base, notamment au sein de bio-raffineries intégrées. L'utilisation de la biomasse offre des avantages évidents, le premier étant son abondance. La production de la biomasse est évaluée à 10¹¹ tonnes par an (dont 60% de biomasse terrestre et 40% aquatique), et cette ressource est actuellement sous-exploitée (3% seulement).^[2] De plus, la biomasse fournit des composés hautement fonctionnalisés, par rapport aux alcanes issus du pétrole qui nécessitent de nombreuses étapes de modifications et donc la génération de déchets. Par ailleurs, c'est une source de composés présentant des propriétés uniques, notamment en termes de biocompatibilité et biodégradabilité.

A l'heure actuelle, les bioproduits sont principalement dérivés d'huiles végétales ou de carbohydrates, composés issus de graines aussi cultivées pour la nourriture et à faible rendement par surface cultivée. L'exploitation de la biomasse non graminée, issue de déchets de l'agriculture (enveloppes, tiges, ...) ou de la biomasse végétale (troncs, feuilles) reste encore faible et nécessite des avancées scientifiques, notamment pour la dépolymérisation de la cellulose et de la lignocellulose.

La valorisation des carbohydrates permet d'accéder à de nombreux bioproduits, notamment des furanes (furfural et hydroxyméthyl-furfural), des acides organiques (acide lactique), des alcools simples (éthanol) et des sucres (sorbitol).^[3] Ainsi, la valorisation des isohexides, dérivés de l'amidon, s'intègre parfaitement dans cette thématique de transformation des carbohydrates. Effectivement, l'isosorbide, disponible à bas coût, produit à

l'échelle industrielle et déclaré non toxique par la réglementation REACH de l'ECHA (*European Chemical Agency*), a suscité un grand intérêt ces trente dernières années. Après une description des principaux isohexides, leur production puis leurs grands domaines d'application seront détaillés.

1. Description

Les isohexides sont des dianhydrohexitols chiraux, dont les trois diastéréoisomères majeurs sont l'isosorbide, l'isomannide et l'isidide (Figure 1). La structure de l'isosorbide a été la première élucidée par Hockett *et al.*^[4] en 1946. Ces diols sont formés de deux cycles tétrahydrofuranes avec un arrangement *cis* au niveau de la jonction cyclique. Cette configuration spatiale confère à la molécule une forme concave. Pour la suite du document, le terme *endo* désigne un groupement orienté vers l'intérieur de la cavité du bicycle, alors que le terme *exo* se réfère à un groupement orienté vers l'extérieur. Les deux cycles forment un angle d'ouverture de 120° : la molécule a donc une « forme en V » aplatie. Ces trois diastéréoisomères isohexides (Figure 1) présentent quatre carbones asymétriques et diffèrent par la configuration absolue des carbones portant les hydroxyles, c'est-à-dire en position 3 et 6. Les isohexides présentent donc une structure bicyclique, rigide et chirale.

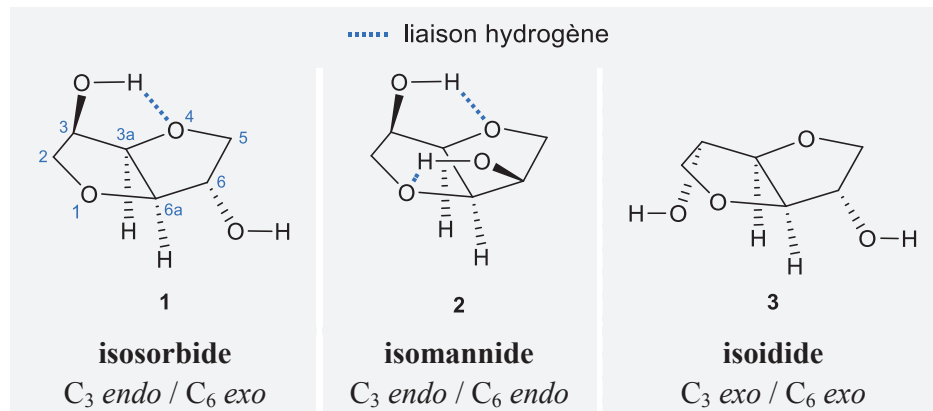


Figure 1 - Les trois principaux diastéréoisomères isohexides

Dans la littérature, les dianhydrohexitols sont décrits selon deux types de nomenclature : la nomenclature des sucres et la nomenclature hétérocyclique (IUPAC) (Annexe 1). Dans un souci d'homogénéité, la nomenclature hétérocyclique est exclusivement utilisée dans l'ensemble du manuscrit. De plus, les hydrogènes H_{3a} et H_{6a} sont parfois omis afin d'alléger les structures : dans ce cas, leurs positions sont implicitement considérées comme *exo* (correspondantes aux descriptions dans la Figure 1).

L'isosorbide est le seul de ces diastéréoisomères ne présentant pas d'axe de symétrie : l'hydroxyle en C₃ a une configuration *endo*, tandis que celui en C₆ a une configuration *exo*. Cette différence permet la discrimination de ces deux hydroxyles selon deux paramètres : les interactions de faible intensité et l'encombrement stérique. En effet, en position C₃, l'hydroxyle en *endo* permet la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire avec l'oxygène endocyclique du cycle adjacent. En revanche, l'hydroxyle en C₆, pointant vers l'extérieur, ne peut pas être engagé dans une liaison hydrogène intramoléculaire. Ce dernier se trouve par ailleurs dans un environnement présentant moins de gêne stérique.

Cette différence entre les deux fonctions alcools de l'isosorbide a été confirmée par une étude par spectroscopie IR.^[5] Effectivement, l'hydroxyle libre vibre à 3624 cm⁻¹, l'hydroxyle lié à 3540 cm⁻¹. L'observation de ces deux bandes distinctes offre donc une méthode potentielle de suivi pour la mono-fonctionnalisation. Très récemment, l'équipe de Xu^[6] a confirmé ces observations par une étude RMN. L'examen de la variation des déplacements chimiques des deux hydroxyles en fonction de la température permet de distinguer les liaisons hydrogène intramoléculaire ou intermoléculaire (Figure 2).

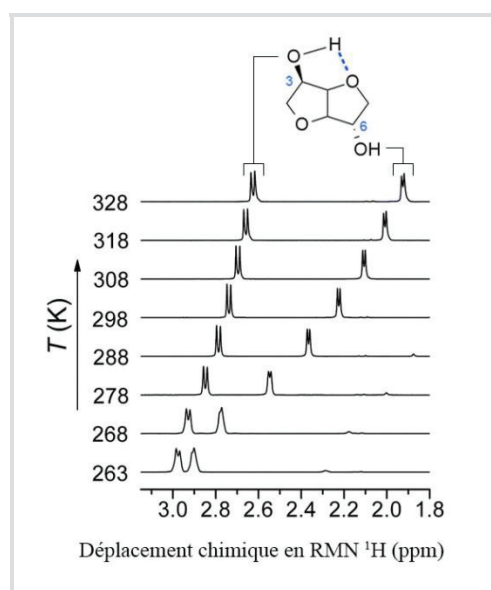


Figure 2 - Évolution de $\delta_{\text{CDCl}_3}(\text{OH-C}_3)$ et de $\delta_{\text{CDCl}_3}(\text{OH-C}_6)$ en fonction de T (extrait des travaux de Xu^[6])

L'effet de la température est plus important sur $\delta_{\text{CDCl}_3}(\text{OH-C}_6)$ que sur $\delta_{\text{CDCl}_3}(\text{OH-C}_3)$. Cette observation prouve que les deux hydroxyles ne sont pas équivalents électroniquement et que OH-C₆ est engagé dans une liaison hydrogène intramoléculaire (pour plus de détails, voir

Annexe 2). De plus, l'étude menée par Hopton *et al.*^[7] indique que ces interactions de faible intensité n'ont pas d'influence sur la conformation du bicyclic des isohexides.

L'impact de ces différences sur la réactivité des deux fonctions alcools a notamment été décrite par l'équipe de Huchette^[8] (puis confirmée par l'étude RMN de Xu *et al.*^[6]). La liaison hydrogène intramoléculaire augmente le caractère nucléophile de l'oxygène en C₃. De ce fait, dans des conditions expérimentales favorables aux liaisons hydrogène, la position *endo* est en générale plus réactive. Comme la gêne stérique en position *exo* est moindre, la fonctionnalisation du C₆-OH est quant à elle favorisée dans des conditions réactionnelles atténuant les liaisons hydrogène, ou bien avec l'utilisation de substituants encombrés. Cette différence de réactivité est intéressante pour pouvoir fonctionnaliser l'isosorbide à façon. La mono-fonctionnalisation de l'isosorbide sera abordée de manière détaillée dans la section Chapitre II.A.1.

Si l'isosorbide et l'isomannide sont à l'origine de nombreuses applications, l'isidide demeure le moins étudié des trois (une centaine de publications scientifiques contre près de 2000 pour l'isosorbide, Figure 3). Cette observation peut notamment s'expliquer par sa faible disponibilité, directement reliée aux difficultés techniques rencontrées pour sa production. Différents procédés de production des isohexides sont détaillés dans la section suivante.

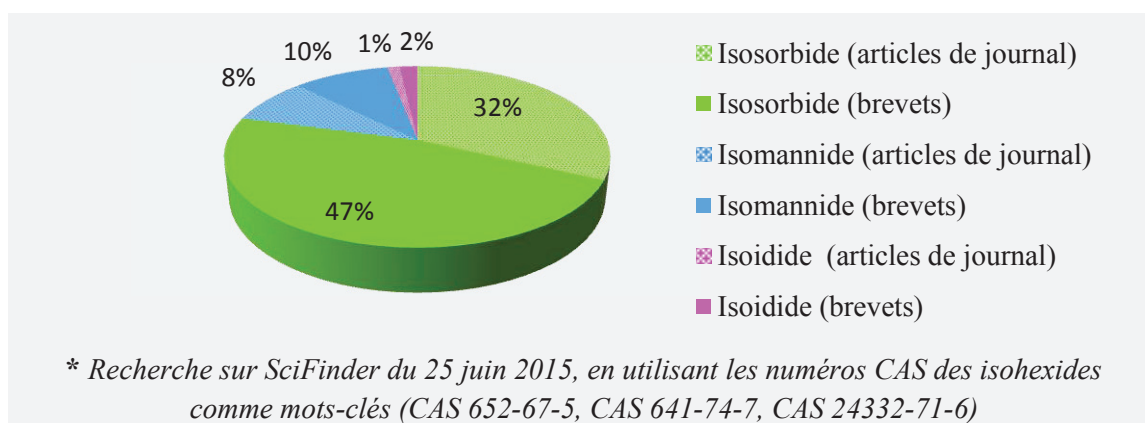


Figure 3 - Répartition des publications scientifiques relatives aux trois isohexides

2. Production des isohexides

L'isosorbide est un produit majoritaire dans l'industrie de l'amidon, un polysaccharide issu principalement de quatre matières premières agricoles (maïs, blé, fécule de pomme de terre, pois). La société française Roquette Frères est l'un des leaders mondiaux dans l'extraction et la transformation de l'amidon. Cette entreprise fait partie intégrante du

programme BioHub, un consortium d'industriels animé par Roquette, appuyé par des unités de Recherche publiques (notamment l'INSA de Lyon) et privées et supporté par OSÉO. Le programme BioHub a pour objectifs de développer, au sein d'une bio-raffinerie intégrée, de nouveaux produits comme une alternative durable aux produits issus des ressources fossiles. L'isosorbide soulève un intérêt particulier au sein de ce programme.^[9] D'autre part, l'Institut Français des Matériaux Agro-Sourcés (IFMAS), société privée récente issue d'un partenariat public-privé et spécialisée dans la recherche et la valorisation dans le domaine de la chimie verte, a été labellisé Institut pour la Transition Énergétique (ITE), dans le cadre du Programme des Investissements d'Avenir (PIA), et bénéficie d'un financement de l'Etat français depuis 2014.^[10] Dans son appel à projet de mai 2015, cette société a placé l'isosorbide parmi ses axes prioritaires de Recherche et Développement.

En 2007, Roquette lançait une première unité industrielle produisant 1000 tonnes par an. En quatre ans, la production était déjà multipliée par cinq, et en avril dernier, le groupe français a annoncé la mise en service de la plus grande unité mondiale d'isosorbide biosourcé sur son site de Lestrem (Pas-de-Calais), avec une capacité de production estimée à 20 000 tonnes par an.^[11] Classiquement, l'isosorbide est obtenu par double déshydratation du sorbitol. En général, la production de l'isosorbide s'effectue en quatre ou cinq étapes (Figure 4). La matière première, comme le maïs, est tout d'abord broyée et lavée afin d'en extraire l'amidon **4**. Ce polysaccharide subit alors une étape d'hydrolyse enzymatique afin d'obtenir le D-glucose **5**. L'hydrogénation du glucose en D-sorbitol **6** est suivie par des étapes de déshydratation. La mono-déshydratation mène aux 1,4- et 3,6-sorbitans (respectivement **7** et **8**), puis une seconde déshydratation permet d'obtenir l'isosorbide **1**. Le même procédé *via* double déshydratation peut être appliqué au D-mannitol afin d'obtenir l'isomannide **2**.

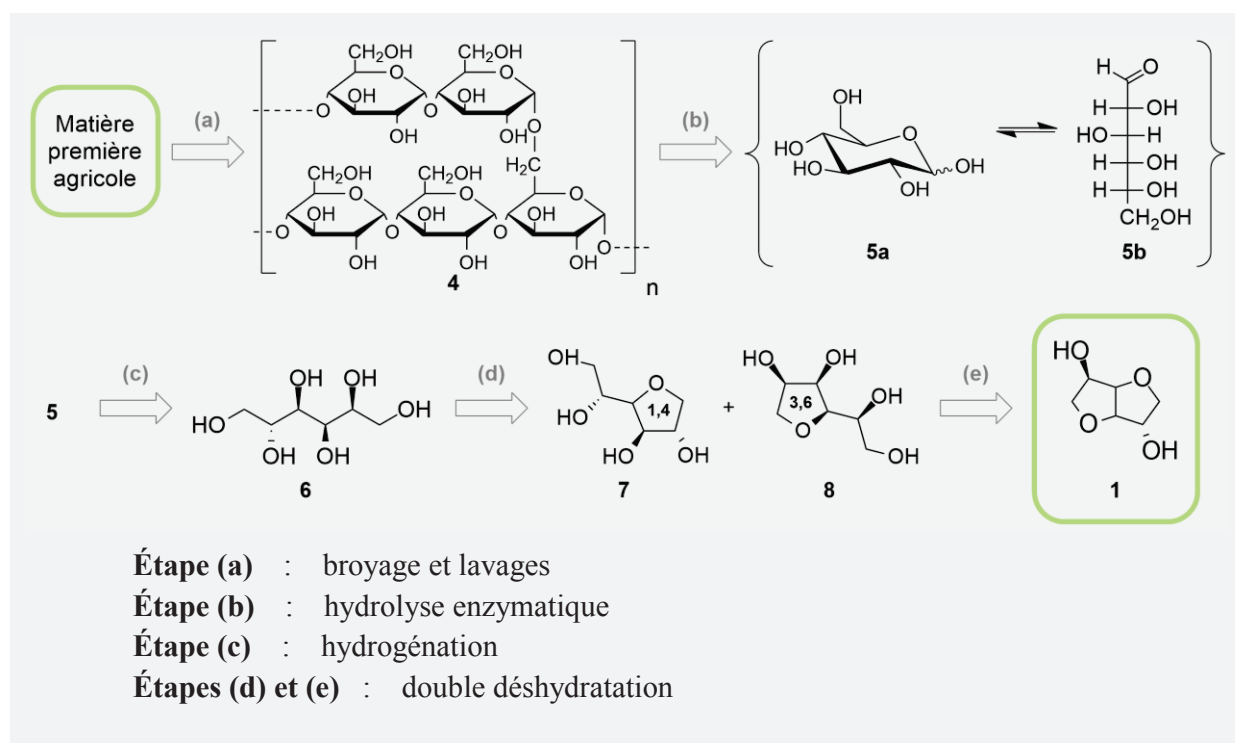


Figure 4 - Production de l'isosorbide

Différentes conditions acides sont utilisées pour la double déshydratation du sorbitol ou mannitol.^[12] A titre d'exemples l'utilisation d'acide fluorhydrique ($\text{HF}_{(\text{liq})}$ / $\text{HCOOH}_{(\text{cat.})}$) pendant 6 h à T_{amb} ,^[13] de chlorure de pyridinium (PyrHCl pendant 20 h à 160°C)^[14] ou encore d'acide sulfurique (H_2SO_4 à 130°C ^[15] avec activation microondes^[16]) ont été décrites. À l'échelle industrielle, l'emploi d'acides forts n'est pas privilégié car il nécessite des équipements résistants à la corrosion et un traitement des déchets coûteux. Une alternative intéressante consiste en l'emploi de résines échangeuses d'ion (résine Amberlyst® 35 utilisée sans solvant à 135°C),^[17] de tamis moléculaire (zéolithes à 290°C)^[18] ou bien d'acides solides comme les phosphates métalliques (SnPO à 300°C)^[19] et l'acide silico-tungstique (dans H_2O sous pression de H_2 à 200°C).^[20] La déshydratation des hexitols a aussi été envisagée *via* l'utilisation de catalyseurs métalliques supportés (Cu-Ru ,^[21] Ni ,^[22] Pt ^[23]). Enfin, l'emploi de dialkylcarbonates a été rapportée : la réaction du DMC sur le D-sorbitol^{[24],[25]} en présence de méthanolate de sodium permet d'obtenir l'isosorbide avec 76% de rendement isolé, sans réactif fortement corrosif et sans formation de produits secondaires difficiles à éliminer.

L'utilisation de l'amidon comme bio-ressource soulève cependant certains points de réflexion. L'amidon est effectivement issu de matières premières agricoles : sa valorisation chimique entre donc en compétition avec son utilisation alimentaire et soulève des considérations d'ordre éthique. Par ailleurs, l'amidon est issu d'une culture dont l'efficacité

repose sur l'emploi intensif d'engrais et de pesticides, ce qui constitue une faiblesse dans cette démarche de développement durable. Une alternative serait d'envisager la transformation de la cellulose, composé le plus abondant issu de la biomasse devant l'amidon (Figure 5). La cellulose étant extraite de bio-déchets, son utilisation chimique ne rentre pas en compétition avec un usage alimentaire.

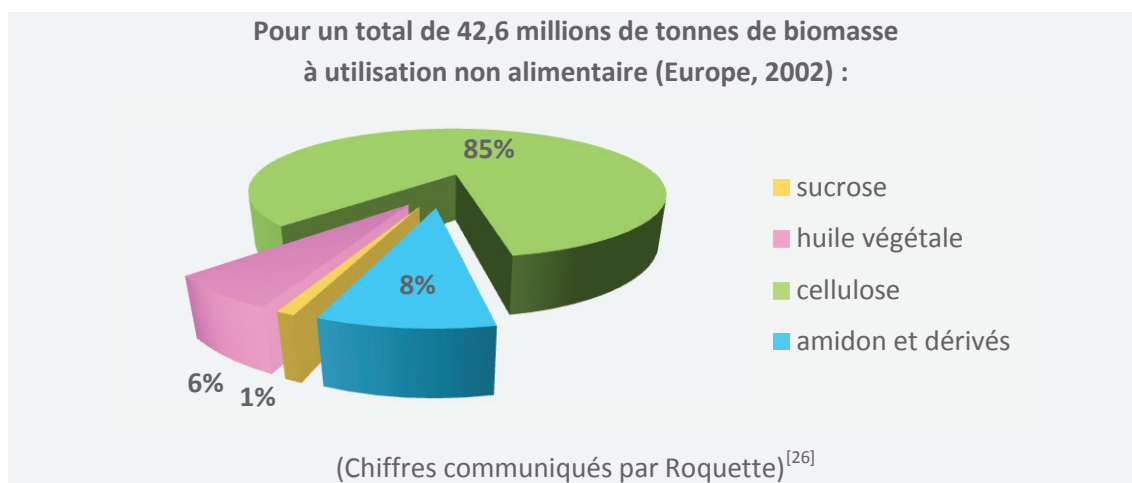


Figure 5 - Applications non alimentaires des ressources issues de l'agriculture (Europe, 2002)

Récemment, l'isosorbide a pu être obtenu par conversion directe de la cellulose en combinant des conditions acides et des conditions d'hydrogénation catalytique. Effectivement, une conversion rapide de la cellulose en isosorbide a été décrite avec 50% de rendement *via* une combinaison de métal supporté et d'acides minéraux en solutions diluées (Ru/C, HCl, 240°C, P(H₂) = 60 bar).^{[27],[28]} Un autre procédé met en œuvre un catalyseur (Ru/C) / NbOPO₄, impliqué dans une première étape de dépolymérisation de la cellulose (par hydrolyse et hydrogénation) suivie de la déshydratation en isosorbide.^[29] Enfin, un exemple récent a présenté la conversion catalysée de la cellulose par le cuivre comme alternative à l'emploi de métaux nobles : ce processus souffre cependant d'une faible sélectivité puisqu'il mène à un mélange d'alcools (sorbitol, sorbitan et isosorbide).^[30]

L'isomannide est produit à partir du D-mannitol, issu du fructose moins abondant dans la nature : cette relative rareté est en partie à l'origine du coût supérieur de l'isomannide par rapport à l'isosorbide. L'isoidide est le seul diastéréoisomère non produit à l'échelle industrielle. Le L-iditol étant très faiblement présent dans la nature, les procédés classiques par double déshydratation sont indirects, donc moins rentables. Différentes voies d'obtention de l'isoidide seront décrites plus en détail dans la section *Chapitre II.A.3*.

3. Grands domaines d'applications

Une cinquantaine d'années de recherche sur les isohexides, et en particulier l'isosorbide, ont permis de développer des applications variées. La chimie des polymères et la chimie médicinale restent à ce jour les domaines les plus développés dans la chimie de l'isosorbide.

3. a. Polymères

L'isosorbide a été largement utilisé comme bio-monomère, en remplacement des monomères classiquement issus de ressources fossiles.^[31] Les isohexides ont pu être utilisés directement comme monomères, spécialement dans la synthèse de certains polyesters, polyéthers et polyuréthanes, ou bien après fonctionnalisation, notamment en dérivés aminés pour la synthèse de polyamides. L'utilisation de ces bio-monomères impacte directement les propriétés physico-chimiques (température de transition vitreuse T_g , température de fusion, masse moléculaire moyenne M_w) des nouveaux polymères formés, ce qui peut favoriser leur mise en forme et diversifier leurs applications. De plus, il s'agit d'un accès nouveau à des polymères potentiellement biocompatibles, suscitant un intérêt particulier pour des applications médicales. La biodégradabilité des polymères obtenus est aussi étudiée, particulièrement la possibilité de biodégradation enzymatique de polyesters aliphatiques par des estérases.

Le poly(isosorbide)téréphtalate **9**, un exemple classique de polyesters (Figure 6a), est obtenu par polymérisation de l'isosorbide avec l'acide téréphtalique. Ici l'isosorbide non modifié est utilisé comme remplaçant de l'éthylène glycol, co-monomère dans la synthèse du poly(éthylène)téréphtalate (PET). Le nouveau polymère obtenu présente une haute T_g (200°C) et s'avère stable à haute température : aucune dégradation n'est observée jusqu'à 360°C.^[32] Ces propriétés sont particulièrement intéressantes pour les procédés de mise en forme et permettent un « remplissage à chaud » jusque-là impossible avec le PET. Cependant, le PIT seul présente une M_w basse ; la formation de copolymères, comme le poly(éthylène-co-isosorbide)téréphtalate (PEIT), s'avère nécessaire pour augmenter la M_w du polymère tout en modulant ses propriétés physico-chimiques. Ainsi, depuis 2008, l'usage de films alimentaires à base de PEIT comme alternative au PET est autorisée.

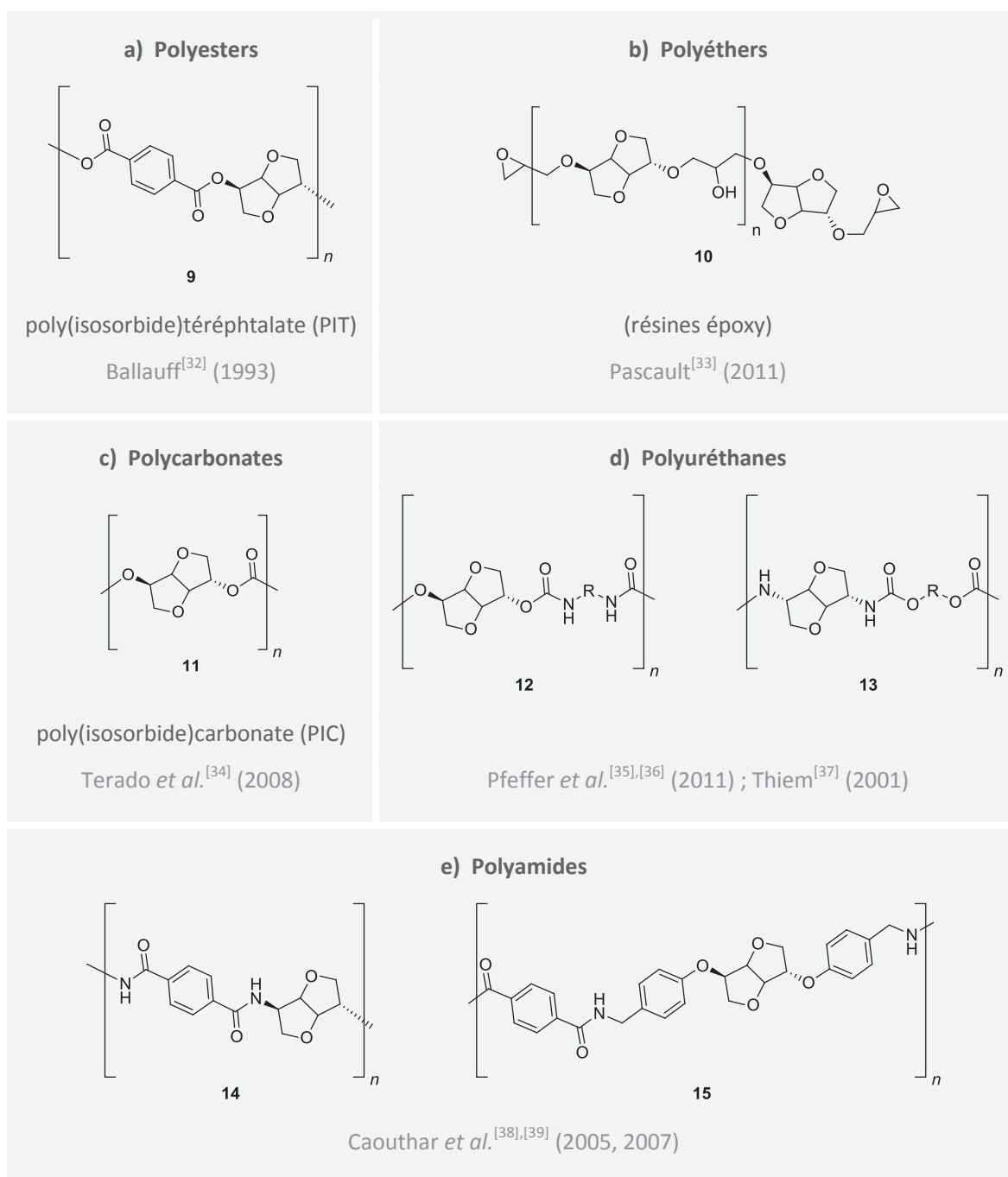


Figure 6 - Applications dans le domaine des polymères

Dans la famille des polyéthers, l'équipe de Pascault s'est intéressée à la synthèse de résines époxy **10** : ici l'éther diglycidique d'isosorbide remplace le bisphénol-A (Figure 6b).^[33] La résine obtenue présente une T_g plus basse mais des propriétés mécaniques améliorées par rapport aux résines classiques.

Une fois encore, lors de la synthèse de polycarbonates (Figure 6c), l'isosorbide a été considéré comme une alternative efficace au bisphénol-A, monomère du poly(bisphénol-A-carbonate) (PC). Le poly(isosorbide)carbonate **11** ainsi obtenu présente les

mêmes propriétés thermiques que le PC (T_g de 150°C environ)^[34] laissant envisager des applications similaires tout en s'affranchissant des problèmes de toxicité éventuelle liés à l'utilisation du bisphénol-A.

Pour la synthèse de polyuréthanes (Figure 6d), le diol isosorbide peut être utilisé comme co-monomère (par réaction avec des diisocyanates pour donner **12**), ou bien après fonctionnalisation comme dérivé isocyanate (par réaction sur un diol pour obtenir **13**). De nombreux brevets ont été déposés à ce sujet, notamment par Evonik Degussa GmbH.^{[35],[36]} En 2006, Gorna *et al.*^[40] ont décrit une application biomédicale d'un polyuréthane à base d'isosorbide : l'élastomère obtenu, biodégradable et biocompatible, a été utilisé comme matériau poreux support à la réparation tissulaire.

Enfin, les monomères amino-isohexides peuvent être engagés dans la synthèse de polyamides (Figure 6e). La variation de la nature du diacide carboxylique ouvre la voie à une famille d'oligomères polyamides. Dans le cas particulier de **14** et **15**, les polyamides obtenus présentent des hauts poids moléculaires, une haute T_g ($> 220^\circ\text{C}$) et une haute T_{fus} ($> 300^\circ\text{C}$).^{[38],[39]}

En marge des applications comme bio-monomères, des dérivés diesters de l'isosorbide, obtenus par condensation avec des acides gras d'origine végétale, sont employés comme plastifiants biosourcés. Tout particulièrement, le Polysorb ID 37[®] est commercialisé par Roquette pour la plastification du polychlorure de vinyle (PVC), comme une alternative non toxique aux phtalates.^[41]

3. b. Applications pharmaceutiques

Les isohexides ont été largement utilisés comme synthons dans la préparation de différents composés pharmaceutiques. Parmi les nombreuses applications, des dérivés de l'isosorbide ont été utilisés comme agent vasodilatateur, pro-drogue de l'aspirine, agent antibactérien, agent anti-ischémique, mais également dans le cadre de traitements anti-thrombotiques et du VIH. Des dérivés de l'isomannide ont aussi été décrits comme traitement de l'hépatite C et traitement d'inflammation cutanée (Figure 7).

En 2010, une revue par le groupe de Muri^[42] donne une vision globale des applications en chimie médicinale, se concentrant principalement sur des dérivés de l'isomannide. Des dérivés d'isohexides ont été étudiés comme inhibiteurs potentiels d'enzymes. Parmi ces enzymes, les protéases à sérines sont d'importantes cibles pharmaceutiques car impliquées notamment dans l'hépatite C ou la dengue. Muri décrit notamment des dérivés pseudo-

peptides d'isomannide **16** comme inhibiteurs potentiels de cette enzyme.^[43] Par ailleurs, des dérivés pseudo-peptides de l'isomannide **17** (Puzer^{[44],[45]}) ont été évalués comme inhibiteur de la kallikréine 7 pour le traitement d'inflammations et de cancer de la peau.

La littérature fait part de nombreux exemples d'applications pharmaceutiques aux dérivés de l'isosorbide. Parmi les applications les plus répandues, les dérivés mono- et di-nitrates de l'isosorbide peuvent être cités. Ces composés sont commercialisés comme vasodilatateurs (sous le nom Isordil[®] pour l'isosorbide dinitrate **18**) et prescrits dans le cadre de traitements de maladies cardiaques.^{[46]–[48]}

L'équipe de Vogler^{[49],[50]} fait part de l'évaluation de dérivés benzamidines de l'isomannide **19** comme inhibiteurs du facteur Xa de la sérine protéase (fXa) : cette enzyme joue un rôle clé dans la cascade de coagulation et représente donc une cible intéressante pour les traitements antithrombotiques.

Le dérivé diester de l'acide salicylique **20** est fréquemment prescrit, comme pro-drogue de l'aspirine.^[51] Ce composé, administré par voie orale, libère l'aspirine par l'action d'estérases et se révèle moins agressif pour le système digestif.

Récemment, l'équipe de Saluzzo s'est intéressée à des dérivés amino-C-furanosides **21**, obtenus par ouverture du bicycle de l'isosorbide.^[52] Ces composés ont révélé une activité significative contre la β -N-acétylglucosaminidase, une enzyme cible dans le développement d'agents antibactériens.

Les dérivés esters **22** de Zhang^[53] ont révélé une bonne activité *in vitro* comme agents anti-ischémiques : leur action inhibitrice sur l'adénosine diphosphate et l'acide arachidonique diminue l'agrégation de plaquettes sanguines. L'activité *in vivo* sur animaux donne des résultats prometteurs puisque le traitement oral les protège contre la thrombose sévère et inhibe l'ischémie ainsi que ses répercussions sur le cerveau.

Face à l'émergence de résistance aux traitements du VIH existants, Qiu *et al.*^[54] ont testé une famille de dérivés carbamates de l'isosorbide. Leur évaluation a révélé que ce sont de puissants inhibiteurs de la protéase VIH-1, **23** présentant notamment une activité sub-nanomolaire. Cette importante activité réside en leurs fortes interactions avec les enzymes concernées.

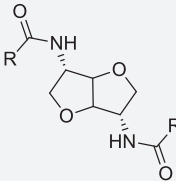
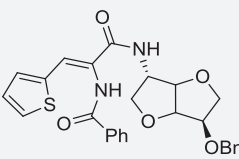
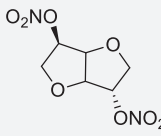
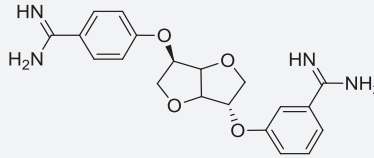
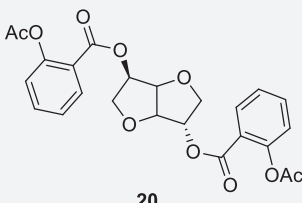
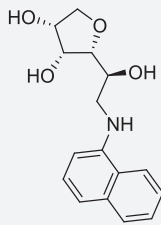
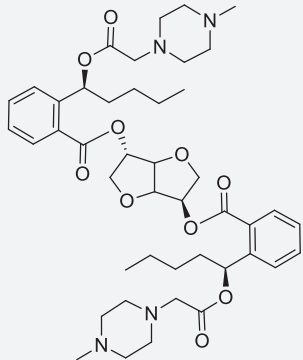
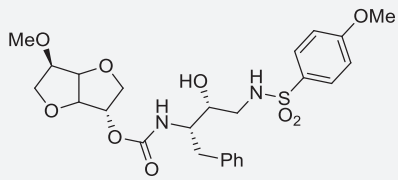
 <p>16</p> <p>avec R = Boc-Ala, Boc-Phe, Boc-Pro, ...</p> <p>traitement de l'hépatite C Muri^[43] (2005)</p>	 <p>17</p> <p>traitement d'inflammation cutanée Puzer^[44] (2012)</p>	dérivés de l'isomannide	
 <p>18</p> <p>vasodilatateur Schneider^[46] (1992)</p>	 <p>19</p> <p>agent anti-thrombotique Vogler^[50] (2004)</p>	 <p>20</p> <p>pro-droque de l'aspirine Gilmer^[51] (2008)</p>	dérivés de l'isosorbide
 <p>21</p> <p>antibactérien Saluzzo^[52] (2010)</p>	 <p>22</p> <p>agent anti-ischémique Zhang^[53] (2013)</p>	 <p>23</p> <p>traitement du VIH Qiu <i>et al.</i>^[54] (2014)</p>	

Figure 7 - Applications des isohexides en chimie médicinale

Très récemment, l'équipe de Renard^{[55],[56]} a développé un réseau antibactérien **26** constitué d'une matrice isosorbide immobilisant un agent anti-bactérien (terpène **25** ou AgSbF₆) (Figure 8). Ce film, qui a révélé une bonne inhibition de deux pathogènes bactériens

(*Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*), pourrait être utile pour des applications médicales en réduisant la présence de biofilms microbiens sur les surfaces polymériques.

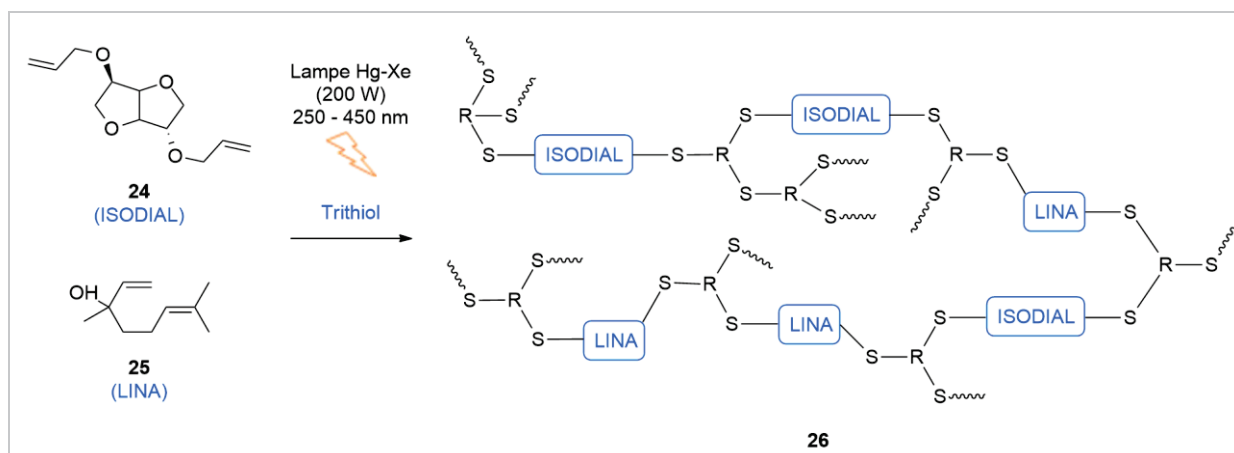


Figure 8 - Formation d'un réseau antibactérien 26 par réaction thiol-ène entre le dérivé allylé de l'isosorbide 24 et un trithiol^{[55],[56]}

3. c. Autres

L'utilisation d'isohexides s'est aussi étendue à d'autres grands domaines d'applications, notamment comme solvants, tensioactifs, additifs alimentaires, cristaux liquides ou architecture supramoléculaire.

En effet, des dérivés diesters et diéthers de l'isosorbide ont été utilisés comme solvants. Le diméthyl isosorbide (DMI), solvant non toxique à haute température d'ébullition (234°C), a suscité un intérêt particulier pour des applications pharmaceutiques ou cosmétologiques.

L'isosorbide a également été employé comme tête polaire pour des tensioactifs biosourcés, une chaîne aliphatique longue greffée sur l'un des hydroxyles constituant la partie hydrophobe. D'après Molinier,^{[57]–[59]} ces nouvelles espèces amphiphiles (dérivés esters et éthers) présenteraient une bonne volatilité, sans être considérées comme des composés organiques volatiles (COV). Si les éthers se sont révélés globalement plus hydrophiles, les esters à chaîne courte ont cependant constitué de très bons hydrotropes miscibles dans l'eau. De plus, leur facilité d'hydrolyse suggérerait une bonne biodégradabilité. En outre, Machut *et al.*^[60] ont décrit la complexation entre β -cyclodextrines et esters d'isosorbide, afin de former de nouveaux amphiphiles supramoléculaires très prometteurs.

Par ailleurs, l'industrie alimentaire s'est intéressée à des dérivés diamides de l'isomannide comme arômes ou exhausteurs de goût.^{[61],[62]}

L'isomannide a aussi été incorporé dans la préparation d'éthers couronnes^[63] (dérivé 30-crown-10 **27**, Figure 9), capables de piéger dans la cavité des espèces cationiques (Li^+ , Na^+ , K^+).

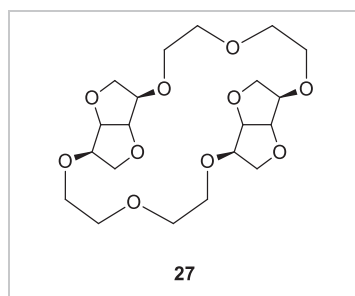


Figure 9 - Éther couronne dérivé de l'isomannide

La recherche sur les cristaux liquides s'est intéressée à l'emploi de dérivés de l'isosorbide comme dopants chiraux,^[64] qui ont induit une haute structure cristalline et une forte torsion hélicoïdale. Les applications potentielles sont nombreuses, comme les écrans à cristaux liquides ou les filtres solaires en cosmétique.

Des applications en tectonique moléculaire ont été publiées par Hosseini.^[65] Des dérivés esters de l'isomannide **28** on formé par auto-assemblage une hélice à triple brin, énantiomériquement pure et dans un réseau de coordination infini (Figure 10). De même, les analogues bis(bipyridine) de Lutzen^[66] s'auto-assemblent en une hélice à double brin (par complexation sur Ag^+ ou Cu^+) ou triple brin (par complexation sur Fe^{2+}).

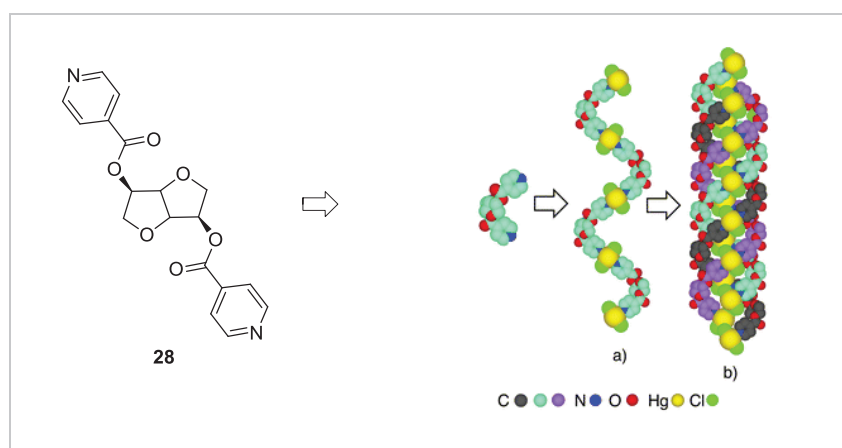


Figure 10 - Auto-assemblage de 28 en hélice à triple brin

B. Applications en induction asymétrique

Les isohexides, présentant une structure chirale rigide, ont naturellement suscité un grand intérêt pour des applications en induction asymétrique ces 25 dernières années.^[67] Leur fonctionnalisation a permis la conception de divers inducteurs. Historiquement, l'application en tant qu'auxiliaire chiral a permis une première preuve de concept en induction asymétrique. La faible économie d'atomes et les diastéréosélectivités modérées ont orienté la recherche vers la catalyse organométallique. Plus récemment, l'organocatalyse a suscité un intérêt croissant. De nombreux exemples ont été développés en organocatalyse non covalente : liquides ioniques chiraux, catalyseurs par transfert de phase, activation par liaisons hydrogène. Très récemment, les premiers exemples d'organocatalyse covalente ont été décrits.

1. Auxiliaires chiraux

La majorité des auxiliaires chiraux décrits sont des dérivés amides ou esters de l'isosorbide ou de l'isomannide. Ces auxiliaires sont engagés dans différentes synthèses asymétriques : réactions d'alkylation, cycloaddition, cyclisation radicalaire et couplages réducteurs.

1. a. Alkylation

En 1993, l'équipe de Tamion a été la première à décrire une application des isohexides comme auxiliaires chiraux.^[68] Cet exemple reste, à ce jour, le seul pour lequel l'auxiliaire chiral est un dérivé aminé d'isohexide. Ainsi, l'utilisation de dérivés amido-éthers de l'isomannide comme auxiliaires chiraux dans l'alkylation asymétrique de l'acide phénylacétique a permis une première preuve de concept (Schéma 1). Les meilleurs résultats ont été obtenus pour l'amide **29** avec un bon rendement (84%) et un excès diastéréoisomérique modéré (64%). L'étude a montré la faible influence de la nature du groupement éther, et l'importance primordiale du groupement alkyle sur l'azote dans la sélection énantiofaciale. En se replaçant dans ce contexte, Tamion présentait alors, à partir d'un synthon plus disponible, des résultats similaires à ceux obtenus avec les auxiliaires oxazolidinone d'Evans du point de vue de l'induction.

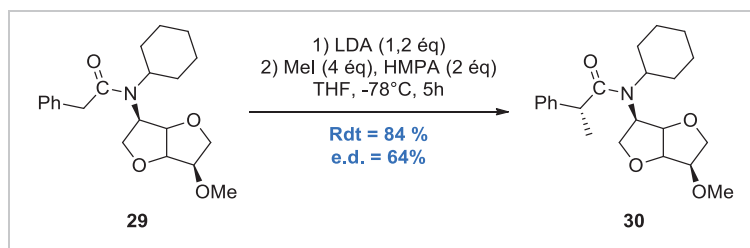
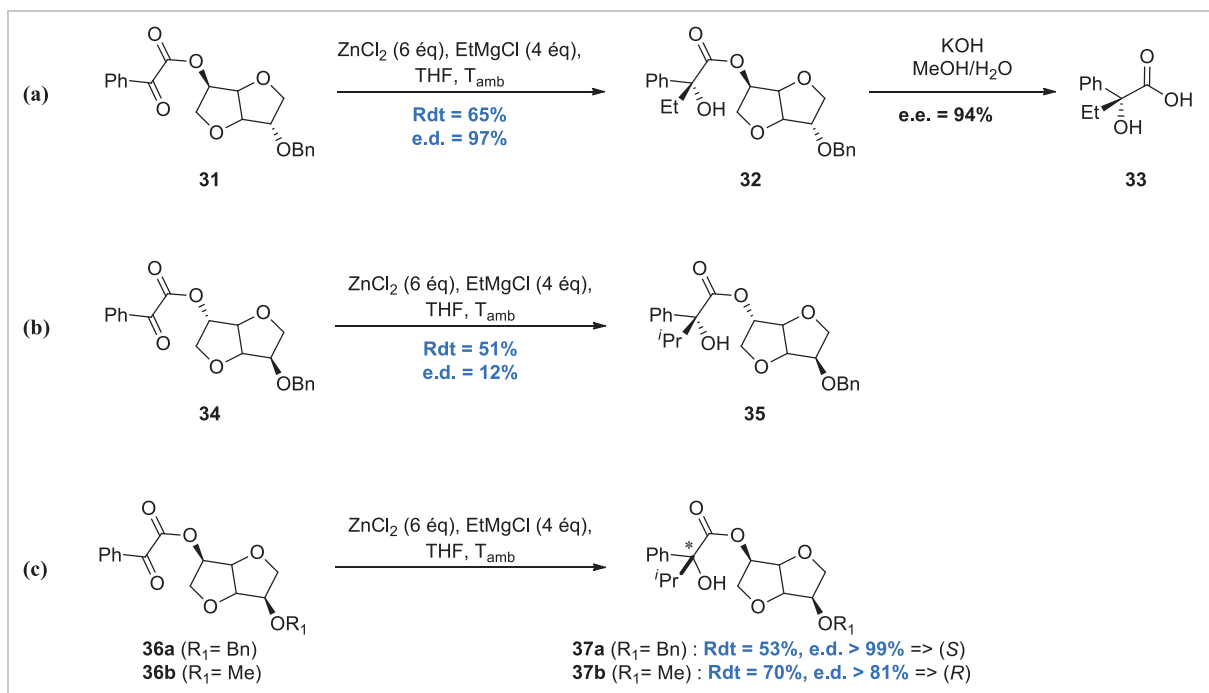


Schéma 1 - Alkylation asymétrique de l'acide phénylacétique

Plus tard, l'équipe de Loupy a étudié l'addition d'organozinciques sur des α -cétoesters dérivés de l'isosorbide et de l'isomannide, formant ainsi un carbone quaternaire en α du carbonyl.^[69] Ici encore, les rendements et diastéréosélectivités observés (Schéma 2) étaient comparables aux auxiliaires chiraux classiques, comme le menthol : l'auxiliaire **31** a offert les meilleurs résultats avec un rendement moyen (65%) et un excès diastéréoisomérique excellent (97%). L'hydrolyse de l'auxiliaire chiral a permis de libérer l' α -hydroxy acide **33**, sans perte majeure d'énantiosélectivité (e.e. = 94%).

Schéma 2 - Addition diastéréosélective d'organozinciques sur des α -cétoesters

Cette analyse a mis en lumière l'importance du rôle de la structure de l'isosorbide. En effet, l'induction asymétrique était nettement supérieure avec le site réactionnel en *endo* : le composé *exo* **34** a donné un excès diastéréoisomérique faible (12%), contrairement à son analogue *endo*-carbonylé **36a** (e.d. > 99%). De plus, un simple changement de la nature du

groupement éther a permis l'accès aux configurations absolues opposées sur le centre asymétrique formé : l'isomannide benzylé **36a** a permis d'accéder au stéréoisomère (*S*) tandis que son homologue méthylé **36b** a mené au (*R*). Dans le cas de **36a**, l'équipe émettait l'hypothèse d'interactions de type π -stacking entre le groupement protecteur benzyloxy et le phényle du cétoester, favorisant ainsi la stéréosélectivité.

1. b. Cycloaddition

En 1996, Loupy engageait des esters acryliques dérivés de l'isosorbide et de l'isomannide comme auxiliaires chiraux dans une réaction de Diels-Alder avec le cyclopentadiène,^[70] menant sélectivement aux adduits *endo* (Schéma 3). Les meilleurs résultats ont été obtenus pour l'auxiliaire **38** avec une très bonne diastéréosélectivité (e.d. = 92%). Encore une fois, les résultats se révélaient comparables à ceux obtenus avec des auxiliaires classiques, tels que les dérivés du camphre ou du menthol. L'auxiliaire dérivé de l'isosorbide **38** a donné l'adduit (*S*)-*endo* alors que son isomère issu de l'isomannide **40** a mené au composé (*R*)-*endo*. L'hypothèse d'un phénomène de π -stacking entre l'acrylate et le groupement éther benzylé était à nouveau émise.

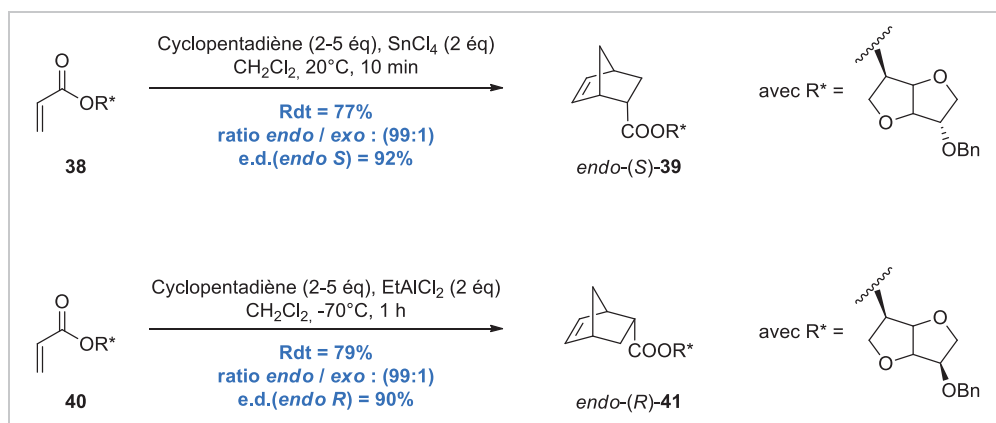


Schéma 3 - Réaction de Diels-Alder entre des dérivés esters acryliques et la cyclopentadiène

Cette hypothèse de Loupy vis-à-vis du π -stacking a été appuyée par Jones.^{[71],[72]} Cette équipe a en effet étudié, pour la même réaction, l'utilisation d'un complexe- η^6 de chrome **42** (Schéma 4). Le complexe carbonyle de chrome-arène a permis de moduler les propriétés électroniques de l'auxiliaire chiral, amplifiant les interactions π entre l'arène et l'acrylate et donc renforçant la stéréosélectivité. Ces travaux ont aussi révélé l'importance de la nature de l'acide de Lewis (EtAlCl_2) qui se coordine sur l'acrylate ainsi que sur l'oxygène endocyclique de l'isohexide. Enfin, du fait du meilleur diastéréocontrôle observé avec les auxiliaires

chiraux en configuration *endo-endo* plutôt qu'en configuration *endo-exo*, cette étude a révélé l'influence de facteurs stériques. Pour conclure, le mécanisme semblait impliquer un mélange de facteurs stériques et électroniques.

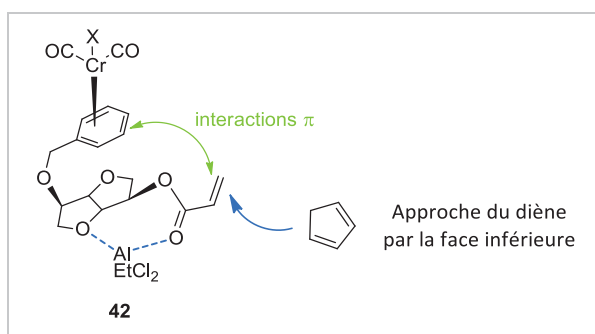


Schéma 4 - Approche du diène dans le cas d'un complexe- η^6 de chrome avec l'auxiliaire chiral

1. c. Réactions radicalaires

1. c. i. Couplage au SmI_2

En 1998, l'équipe de Lin^[73] s'est intéressée à la synthèse énantiosélective de γ -butyrolactone passant par un couplage réducteur de dérivés acrylates avec l'acétophénone.

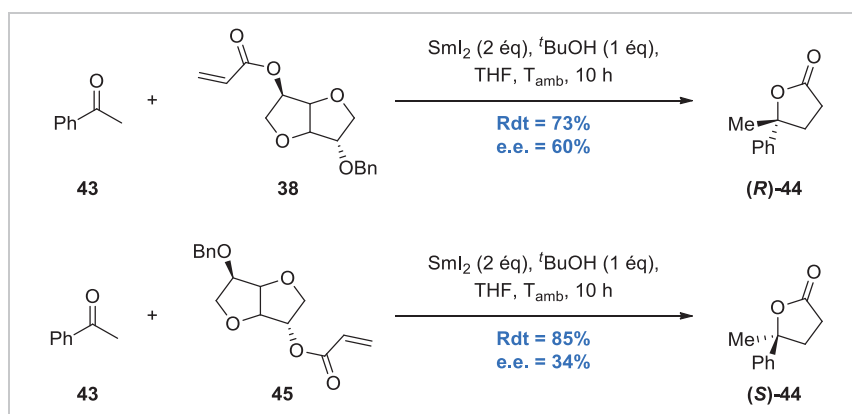


Schéma 5 - Synthèse de γ -butyrolactone *via* un couplage réducteur au SmI_2

L'étude a montré qu'en variant la position de l'acrylate en *endo* ou en *exo*, un même auxiliaire chiral pouvait donner les produits de configurations opposées : les auxiliaires **38** et **45** donnent respectivement le composé (R)-44 et (S)-44 avec des énantiosélectivités différentes (Schéma 5). Comme précédemment, le positionnement du site réactif en position *endo* permet un meilleur énantiocontrôle (e.e. = 60% pour **38** et e.e. = 34% pour **45**). Quelques années plus tard, la même équipe a complété cette étude par la synthèse à partir de

la benzophénone de γ -butyrolactones α,γ -substituées avec de très bons excès énantiomériques (jusqu'à 95%).^{[74],[75]}

Enfin, l'équipe de Skrydstrup a étudié une réaction d'addition radicalaire de nitrones sur des amides et esters α,β -insaturés (Schéma 6), pour lequel l'iodure de samarium SmI_2 est employé comme agent réducteur pour un transfert mono-électronique.^[76] L'auxiliaire **40** a fourni les meilleurs résultats, avec un rendement modéré de 43% mais une bonne diastéréosélectivité (e.d. = 78%).

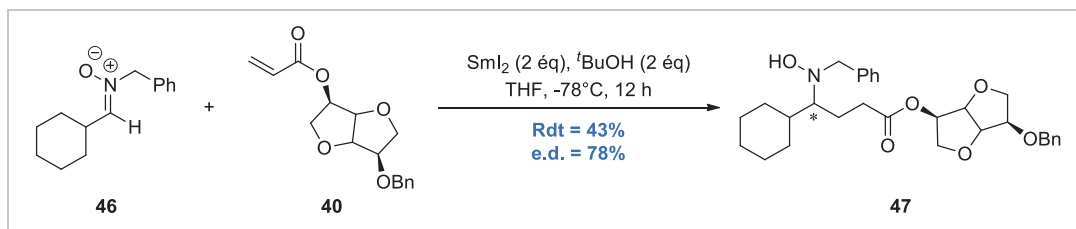


Schéma 6 - Addition radicalaire de nitrones sur des esters α,β -insaturés

1. c. ii. Cyclisation radicalaire

En 2001, Enholm^[77] engageait un dérivé ester acrylique de l'isosorbide **48** (ainsi que sa version supportée **49**)^[78] dans une réaction de cyclisation radicalaire. Des dérivés indane et tétraline étaient ainsi formés avec de très bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités (Schéma 7a) : l'auxiliaire **48** a offert les meilleurs résultats avec un très bon rendement (87%) et un excellent diastérocontrôle (e.d. > 99%). Dans le cas de l'auxiliaire supporté **49**, le produit **52** a été isolé après précipitation du polymère et clivage à l'hydroxyde de lithium, sans perte d'énantiosélectivité (e.e.₅₂ > 99%). L'étude a révélé l'importance de l'acide de Lewis pour accéder à un bon stéréocontrôle : le mécanisme proposé passerait par un intermédiaire où le métal de l'acide de Lewis serait chélaté avec l'auxiliaire. L'isosorbide est un auxiliaire de choix puisqu'il présente plusieurs sites de chélation pour le métal et donc une grande affinité avec l'acide de Lewis. Enfin, une dernière publication d'Enholm^[79] transposait cette méthode avec succès à des dérivés présentant un aldéhyde à la place de l'halogène (Schéma 7b). A l'occasion de cette étude, la comparaison d'auxiliaires chiraux dérivés de l'isosorbide **53** et de l'isomannide **54** a prouvé l'avantage de ce dernier qui, avec la participation de l'éther benzylique, forme une « pince à double coque » maintenant le métal en place.

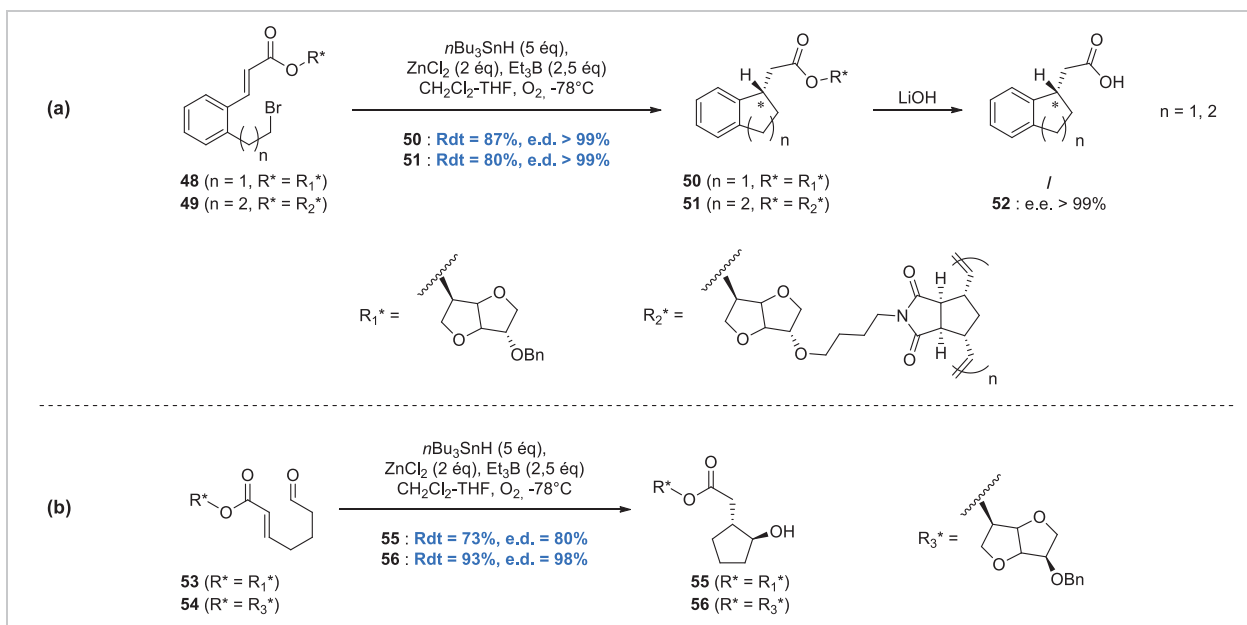


Schéma 7 - Cyclisation radicalaire d'esters acryliques dérivés de l'isosorbide (a) et de l'isomannide (b)

2. Ligands chiraux pour la catalyse organométallique

Si les auxiliaires chiraux dérivés d'isohexides ont constitué une première preuve de concept en induction asymétrique, les résultats obtenus étaient généralement modérés. La recherche s'est donc naturellement tournée vers la catalyse organométallique afin d'atteindre de plus hautes énantiosélectivités. Les isohexides ont ainsi été fonctionnalisés pour obtenir des dérivés phosphorés et aminés engagés comme ligands de métaux de transition (ruthénium, rhodium, palladium, platine et iridium). La littérature a proposé deux familles de dérivés (Figure 11) : les isohexides conservant le squelette bicyclique bis-THF (comme la diphosphine **57**), et les dérivés d'isohexides ouverts, présentant un seul cycle tétrahydrofurane (**58**), dihydrofurane (**59**) ou bien furane (**60**).

dérivé bis-THF	dérivé tétrahydrofurane	dérivé dihydrofurane	dérivé furane
57	58	59	60
Dervisi ^{[80],[81]} (2004, 2006)	Saluzzo ^{[82],[83]} (2008 ; 2010)	Paolucci ^[84] (2007)	

Figure 11 - Exemples de ligands dérivés d'isohexides

Ces différents ligands ont été engagés pour la catalyse de réactions de réduction ($C=C$, $C=O$ ou $C=N$), des réactions d'hydroformylation et d'hydroestérification, de substitution allylique, d'alkylation ou encore des réactions de Diels-Alder.

2. a. Ligands chiraux phosphorés

2. a. i. Ligands phosphines

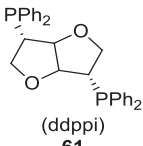
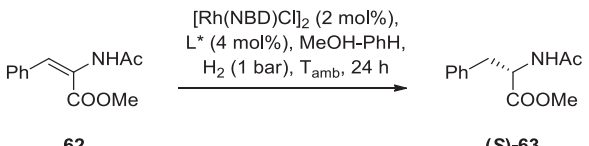
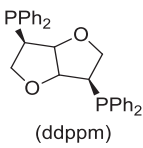
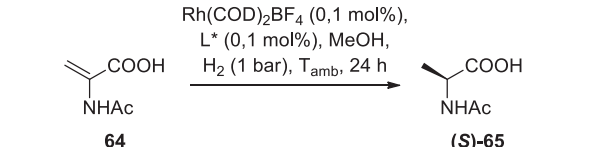
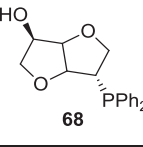
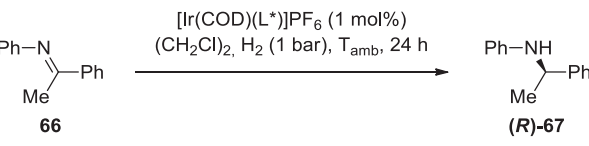
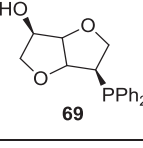
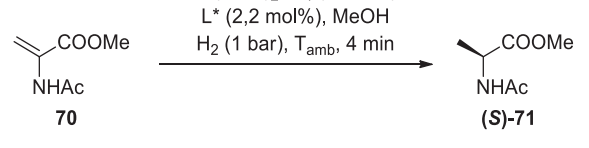
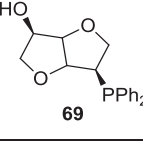
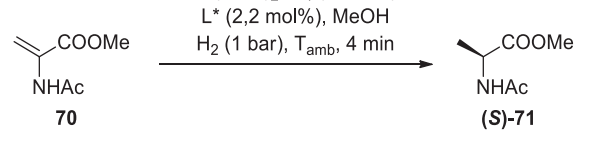
Les dérivés phosphines ont principalement été utilisés comme ligands pour la réduction d'oléfines catalysée au rhodium ou à l'iridium (Tableau 1, entrées 1-5).

Effectivement, en 1983, Bakos *et al.* ont été les premiers à décrire l'utilisation de la 1,4-diphosphine en configuration *exo-exo* **61** (ddppi), comme ligand du rhodium pour la réduction $C=C$ (Tableau 1, entrée 1).^[85] Initialement, cette équipe supposait que l'efficacité du catalyseur reposerait sur la formation d'un métallacycle, avec le rhodium chélaté contraint dans une conformation précise. En pratique, des stéréosélectivités modérées ($< 60\%$) ont été observées, la rigidité de la phosphine **61** nuisant certainement à la formation du métallacycle. Plus tard, l'équipe de Lu a impliqué ce même dérivé **61** comme ligand du palladium dans des réactions d'insertion de CO : l'hydroestérification du styrène avec d'excellents résultats (conversion quantitative et excès énantiomérique de 99%),^[86] puis la carbonylation asymétrique d'alcools avec de bons résultats (Rdt = 90% , e.e. = 77%).^[87]

En 2004, l'équipe de Dervisi s'est intéressée à l'isomère di-*endo*-diphosphine **57** (ddppm) comme ligand du rhodium dans l'hydrogénation asymétrique de $C=C$ (Tableau 1, entrées 2 et 3).^[80] Les phosphines du ddppm occupant des positions pseudo-équatoriales, la chélation sur le métal était alors possible. L'énantiosélectivité est cependant restée modérée (e.e.₆₅ $< 70\%$) (Tableau 1, entrée 2). Plus tard, cette même équipe a utilisé **57** comme ligand dans des complexes cationiques de l'iridium pour l'hydrogénation asymétrique d'imines avec une bonne énantiosélectivité (e.e.₆₇ $> 80\%$) (Tableau 1, entrée 3).^[81] Contrairement aux catalyseurs au rhodium, ces complexes analogues de l'iridium ont présenté l'avantage d'une grande stabilité à l'air.

Des dérivés monophosphines ont été étudiés par Vo-Thanh comme ligands du rhodium pour la réduction d'oléfines (Tableau 1, entrées 4 et 5).^[88] L'*exo*-monophosphine **68** a offert une bonne énantiosélectivité (e.e.₇₁ = 72%).

Tableau 1 - Les ligands phosphines dérivés des isohexides et leur application en catalyse organométallique

Entrée	Ligand L*	Réaction catalysée	Résultats		Référence
			Rdt (%)	e.e. (%)	
1	 (ddppi) 61		n.c.	58	Bakos ^[85] (1983)
2	 (ddppm) 57		> 99	64	Dervisi ^[80] (2004)
3	 (ddppi) 68		100	84	Dervisi ^[81] (2006)
4	 (ddppi) 69		> 95*	72	Vo-Thanh ^[88] (2012)
5	 (ddppi) 69		-	-	

* conversion

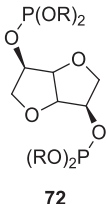
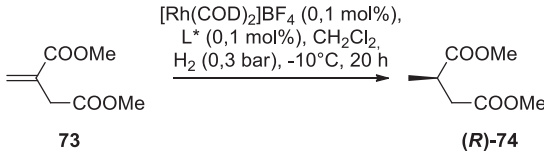
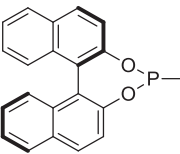
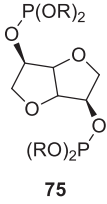
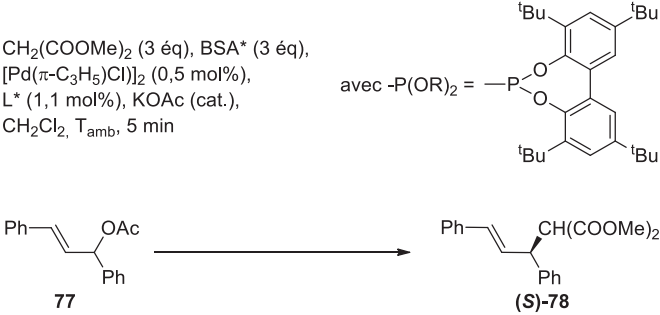
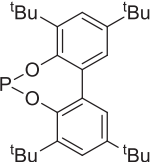
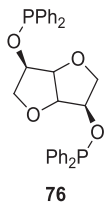
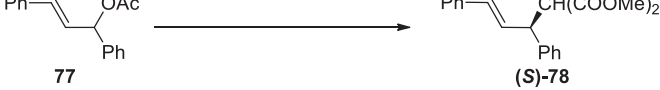
2. a. ii. Ligands phosphites et phosphinites

Le dérivé diphosphite de Reetz^{[89],[90]} a été engagé comme ligands du rhodium pour l'hydrogénation asymétrique de C=C (Tableau 2, entrée 1), avec de meilleures sélectivités que les phosphines ddppi et ddppm : les meilleurs résultats ont été obtenus pour le ligand **72** avec un rendement quantitatif et un excès énantiomérique de 97% en **74**. L'équipe a mis en avant l'importance de la chiralité de l'hétérocycle phosphoré, impliqué ici dans une combinaison *match*.

En 2005, Dieguez^[91] a utilisé des ligands diphosphites pour une substitution allylique catalysée au palladium (Tableau 2, entrée 2) : le ligand **75** a offert un rendement (60%) et une énantiosélectivité (49%) modérés en **78**. En effet, les ligands dérivés des isohexides formeraient ici des métallacycles à neuf chaînons avec le métal, peu actifs et peu stéréosélectifs.

Enfin, Sharma *et al.* se sont intéressés aux ligands phosphinites dérivés d'isohexides. Après avoir impliqué **76** dans l'allylation d'aldéhyde catalysée au platine avec une énantiosélectivité modérée (e.e. > 30%),^[92] l'équipe a également utilisé ce ligand diphosphinite **76** pour la substitution allylique catalysée au palladium (Tableau 2, entrée 3),^[93] avec des résultats comparables aux dérivés diphosphites de Dieguez (**75**).

Tableau 2 - Les ligands phosphites et phosphinites dérivés des isohexides et leur application en catalyse organométallique

Entrée	Ligand L*	Réaction catalysée	Résultats		Référence
			Conv. (%)	e.e. (%)	
1	 72	 avec -P(OR) ₂ = 	> 99	97	Reetz ^{[89],[90]} (1999) (2000)
2	 75	<p>CH₂(COOMe)₂ (3 éq), BSA* (3 éq), [Pd(π-C₃H₅)Cl]₂ (0,5 mol%), L* (1,1 mol%), KOAc (cat.), CH₂Cl₂, T_{amb}, 5 min</p>  avec -P(OR) ₂ = 	60	49	Dieguez ^[91] (2005)
3	 76	<p>CH₂(COOMe)₂ (3 éq), BSA* (3 éq), Pd(COD)Cl₂ (0.1 mol%), L* (0.1 mol%), KOAc (3 éq), CH₂Cl₂, T_{amb}, 10 h</p>  77 → (S)-78	92	37	Sharma <i>et al.</i> ^[93] (2008)

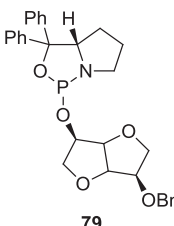
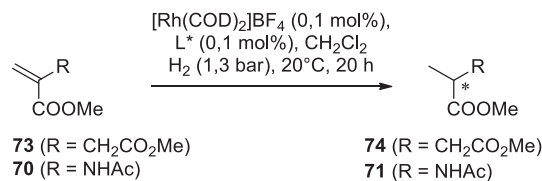

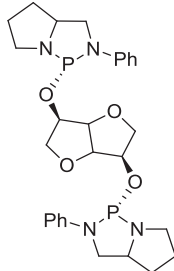
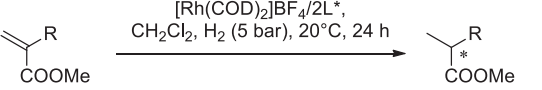

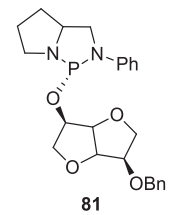
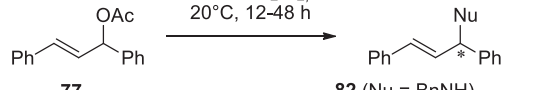
* avec BSA = *N,O*-bis(triméthylsilyl)acétamide

2. a. iii. Ligands amidophosphites

Les amidophosphites de Bondarev^[94] (ligand monodente **79**) (Tableau 3, entrées 1 et 2) et les diamidophosphites de Gavrilov^{[95],[96]} (ligand bifonctionnel **80**) (Tableau 3, entrées 3 et 4) ont donné d'excellents résultats comme ligands du rhodium pour l'hydrogénation

asymétrique de C=C. En effet, le ligand **79** a démontré une efficacité comparable aux ligands phosphites **72** de Reetz précédemment cités (Tableau 2, entrée 1) avec des conversions complètes et des excès énantiomériques supérieurs à 90%.

Tableau 3 - Les ligands amidophosphites dérivés des isohexides et leur application en catalyse organométallique

Entrée	Ligand L*	Réaction catalysée	Résultats		Référence	
			Conv. (%)	e.e. (%)		
1	 79	 73 (R = CH ₂ CO ₂ Me) 70 (R = NHAc)	74	100	95 (S)	Bondarev ^[94] (2006)
2		 74 (R = CH ₂ CO ₂ Me) 71 (R = NHAc)	71	100	92 (S)	
3	 80	 73 (R = CH ₂ CO ₂ Me) 70 (R = NHAc)	74	100	86 (S)	Gavrilov ^{[95],[96]} (2008)
4		 74 (R = CH ₂ CO ₂ Me) 71 (R = NHAc)	71	100	87 (R)	
5	 81	 77	82	40	92 (R)	
6			83	100	90 (+)	
7			78	80	95 (S)	

Le monoamidophosphite **81** a aussi constitué un excellent inducteur pour la substitution allylique pallado-catalysée, atteignant des excès énantiomériques de plus de 90% (Tableau 3, entrées 5-7), résultats supérieurs à ceux obtenus avec les phosphites ou les phosphinites.

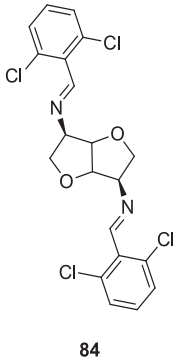
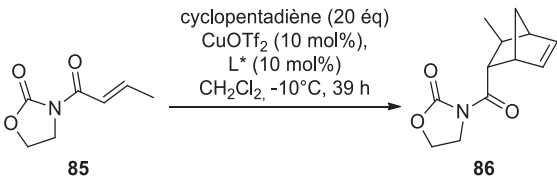
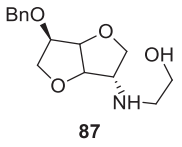
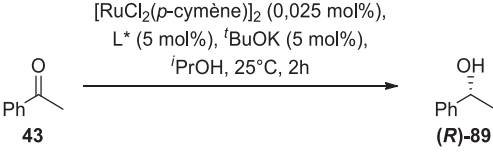
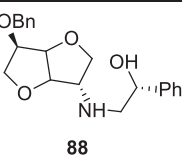
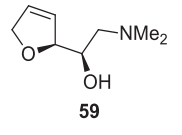
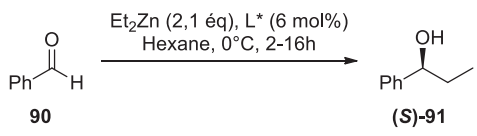
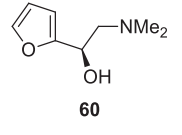
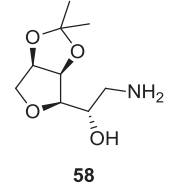
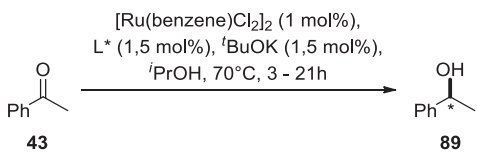
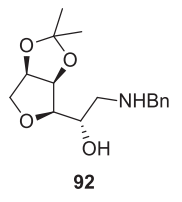
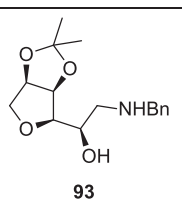
Pour conclure, les dérivés phosphines se sont avérés de bons inducteurs pour les réductions de C=C (ou de C=N) catalysées au rhodium (ou à l'iridium). Les ligands phosphites ont constitué de très bons inducteurs pour les réductions d'alcènes catalysées au rhodium, mais de faibles inducteurs pour les réactions de substitutions allyliques pallado-catalysées. Les ligands amidophosphites, présentant une bonne stabilité à l'air, ont offert de très bons résultats à la fois pour les réductions et pour les substitutions allyliques : les amidophosphites ont donc constitué une famille de ligands plus « universels » que les phosphines, phosphites ou phosphinites.

2. b. Ligands chiraux aminés

En 2002, De Coster *et al.* se sont intéressés à des dérivés bis-imines (*endo-endo*) engagés comme ligands du cuivre (II) pour la catalyse de la réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et le crotonoyloxazolidinone (Tableau 4, entrée 1).^[97] Avec ce ligand pince **84**, les auteurs ont souligné une bonne induction asymétrique (excès énantiomérique de 63%) favorisée par la conformation rigide et l'axe de symétrie C₂ du ligand, réduisant ainsi le nombre potentiel de complexes diastéréoisomériques.

Par ailleurs, l'équipe de Vo-Thanh^{[98],[99]} a décrit l'utilisation de dérivés β-amino-alcools (**87** et **88**) comme ligands du ruthénium pour la réduction de cétones aromatiques par transfert d'hydrogène. L'amélioration de l'excès énantiomérique entre **87** (e.e. = 70%) et **88** (e.e. = 91%) a souligné l'effet important de la substitution en α de l'alcool (Tableau 4, entrées 2 et 3). Les amino-alcools correspondants (respectivement 2-aminoéthanol et (1*R*)-2-amino-1-phényléthanol) utilisés seuls comme ligands ont donné un faible stéréocontrôle, confirmant le rôle du squelette isohexide.

Tableau 4 - Les ligands aminés dérivés des isohexides et leur application en catalyse organométallique

Entrée	Ligands L*	Réaction catalysée	Résultats		Référence
			Rdt (%)	e.e. (%)	
1	 84	 85 → 86	100	63	De Coster ^[97] (2002)
2	 87	 43 → (R)-89	99	70	Vo-Thanh ^{[98],[99]} (2010) (2011)
3	 88		94	91	
4	 59	 90 → (S)-91	73	55	Paolucci ^[84] (2007)
5	 60		92	77	
6	 58	 43 → 89	72	64 (R)	Saluzzo ^{[82],[83]} (2008) (2010)
7	 92		85	74 (R)	
8	 93		94	70 (S)	

Par la suite, les équipes de Paolucci et Saluzzo se sont intéressées à des ligands obtenus par ouverture de cycle.

Ainsi, en 2007, Paolucci a décrit des dérivés amino-alcools dihydrofurane (**59**) et furane (**60**).^[84] Pour la synthèse de ces amino-alcools (Schéma 8), la formation de dérivés halogénés (**94** et **96** respectivement) a été suivie d'une étape clé d'élimination en milieu basique menant aux composés insaturés **95** et aromatique **97**. L'application des dérivés amino-alcools **59** et **60** pour l'alkylation asymétrique du benzaldéhyde a donné de bonnes énantiosélectivités (Tableau 4, entrées 4 et 5) : **60** a offert les meilleurs résultats avec 92% de rendement et 77% d'excès énantiomérique. Les ligands furanes se sont avérés être globalement de meilleurs inducteurs que les dérivés dihydrofuranes.

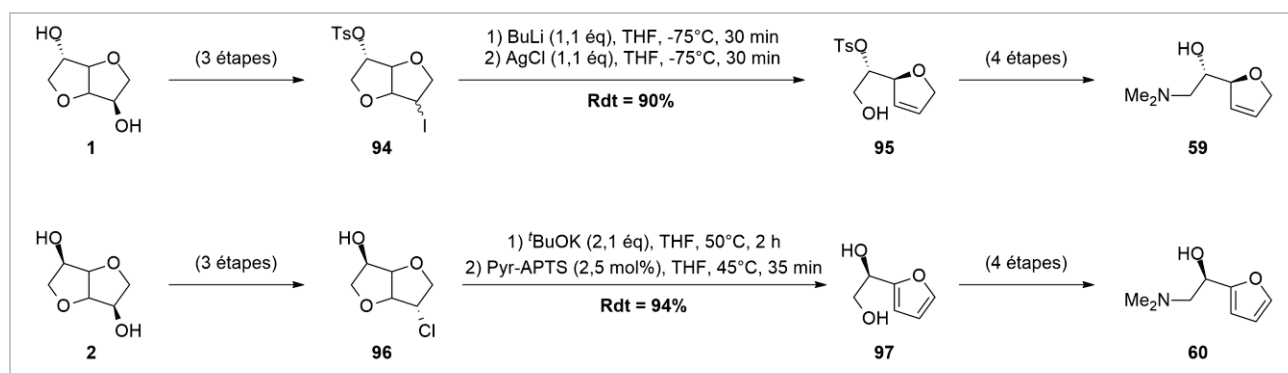


Schéma 8 - Etapes clés de la synthèse des dérivés dihydrofurane **59** et furane **60** (Paolucci^[84])

Quelques années plus tard, l'équipe de Saluzzo^{[82],[83]} a décrit des dérivés amino-alcools tétrahydrofuraniques. La synthèse de **92** (Schéma 9) a impliqué une étape clé d'ouverture de cycle en présence d'iodure de sodium et de chlorure de triméthylsilyle. L'isomère **93** (Tableau 4, entrée 8) a été obtenu en appliquant cette synthèse à l'isomannide.

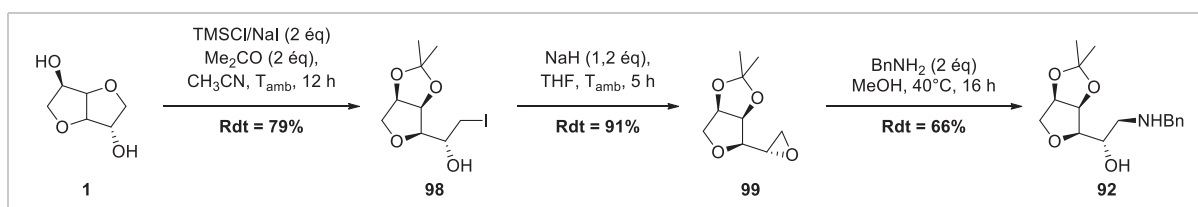


Schéma 9 - Synthèse du dérivé tétrahydrofuranique **92** (Saluzzo^{[82],[83]})

Les auteurs ont décrit l'utilisation de ces ligands amino-alcools-THF (**58**, **92**, **93**) dans une réaction de transfert d'hydrogène catalysée au ruthénium,^{[82],[83]} avec de bonnes

énantiosélectivités (Tableau 4, entrées 6-8) : les meilleurs résultats ont été obtenus pour **92** avec 85% de rendement et 74% d'excès énantiomérique.

3. Organocatalyse

L'organocatalyse est née lors de la première moitié du XX^{ème} siècle. En 1912, l'utilisation de la quinine comme inducteur asymétrique dans l'hydrocyanation sur le benzaldéhyde peut être considéré comme le premier exemple décrit d'organocatalyse asymétrique. Si la chimie organométallique a régné dans le domaine de la catalyse lors de la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, l'organocatalyse a suscité un intérêt croissant, notamment pour la préparation de composés ne tolérant aucune contamination métallique (dans le domaine pharmaceutique).

Les organocatalyseurs sont des catalyseurs purement organiques, c'est-à-dire composés principalement de carbone, hydrogène, oxygène, azote, soufre et phosphore. En général, ils présentent l'avantage d'être robustes et faciles d'utilisation (inertes à l'eau et l'air), peu onéreux, facilement accessibles et non toxiques.

Les organocatalyseurs sont classés en deux grandes familles, en fonction de leur type de mécanisme : organocatalyse covalente ou non covalente (Figure 12). Les mécanismes d'organocatalyse covalente passent par la formation d'adduits covalents entre le catalyseur et le substrat, par des réactions en une étape (catalyse nucléophile, **100**) ou multi-étapes (formation d'énamine **101** ou d'iminium **102**). Inversement, l'organocatalyse non covalente implique la formation d'adduits non covalents entre le catalyseur et le substrat. Des interactions de faible intensité sont mises en jeu, comme la formation de liaisons hydrogène entre catalyseur et substrat (**103** et **104**), ou encore la protonation/déprotonation formant des paires d'ions chirales (**105**).

La catalyse par transfert de phase constitue un cas particulier : considérée comme organocatalyse non covalente, son principe repose à la fois sur des interactions de paires d'ions et des phénomènes d'échanges entre phases.

Enfin, le terme d'organocatalyse bifonctionnelle est parfois employé pour décrire des catalyseurs mixtes qui combinent un mécanisme covalent et non-covalent pour l'activation du substrat.

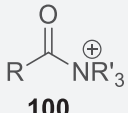
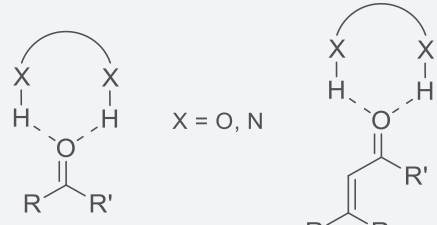
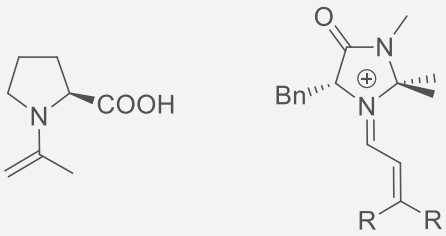
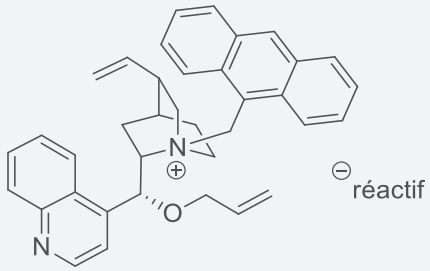
Organocatalyse	
Covalente	Non Covalente
<p>Catalyse nucléophile (interactions acide / base de Lewis)</p> <p><u>exemple :</u></p>  <p>100</p> <p>intermédiaire ammonium d'acyle pour les réactions de transfert d'acyle</p>	<p>Catalyse par activation de carbonyles (liaisons hydrogène)</p> <p><u>exemple :</u></p>  <p>103 104</p> <p>liaisons H par les urées, diols pour les cycloadditions par exemple</p>
<p>Catalyse par les amines (formation énamine ou iminium)</p> <p><u>exemple :</u></p>  <p>101 102</p> <p>intermédiaire énamine et iminium pour les aldolisations et réactions de Michael</p>	<p>Catalyse par formation de paires d'ions chirales (interactions électrostatiques)</p> <p><u>exemple :</u></p>  <p>105</p> <p>énolates, nitronates,...</p>

Figure 12 - Organocatalyse covalente et non covalente^[100]

Parmi les applications des isohexides en induction asymétrique, l'organocatalyse reste le domaine le moins développé dans l'induction chirale. En effet, seul le cas de l'organocatalyse non covalente a suscité une poignée de travaux : liquides ioniques, catalyse par transfert de phase et activation par liaisons hydrogène. Les applications en organocatalyse covalente commencent tout juste à se développer, le premier exemple datant de 2013.

3. a. Organocatalyse non covalente

3. a. i. Liquides ioniques chiraux

La revue de Vo-Thanh de 2012 répertorie la majorité des travaux concernant les liquides ioniques chiraux dérivés des isohexides.^[101]

En 2007, Kumar a décrit pour la première fois des ammoniums dérivés de l'isomannide.^{[102],[103]} Ces liquides ioniques chiraux ont été testés pour la résolution chirale d'un racémique de l'acide de Mosher **107**. Leur reconnaissance chirale est étudiée par RMN ¹⁹F: les interactions diastéréoisomériques avec des sels d'argent de l'acide de Mosher **107** ont mené à un dédoublement du signal du -CF₃ (Figure 13), permettant la détermination d'excès énantiomérique par RMN. Le liquide ionique **106** a offert le meilleur dédoublement ($\Delta\delta = 23$ Hz).

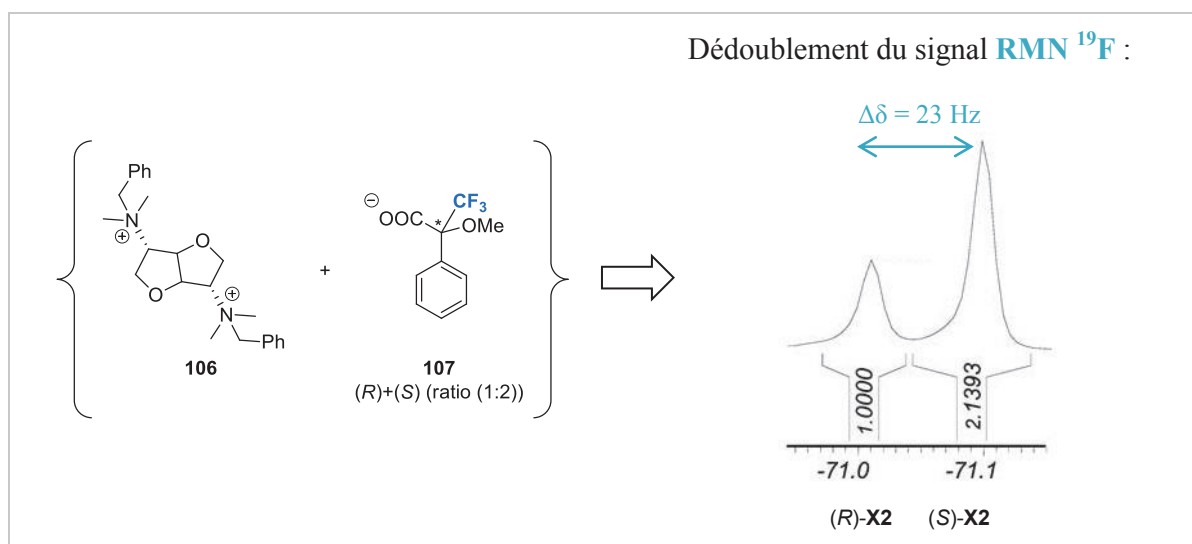


Figure 13 - Reconnaissance chirale par des liquides ioniques dérivés de l'isomannide

De même, l'équipe de Vo-Thanh s'est intéressée à des ammoniums et imidazoliums dérivés de l'isosorbide.^{[104]–[106]} La plupart des liquides ioniques chiraux ainsi obtenus ont constitué des RTIL (Room Temperature Ionic Liquids, liquides visqueux à T_{amb}). Ils ont présenté une bonne stabilité à la température (jusqu'à 180°C) et en conditions acides et basiques. De plus, la chiralité issue de l'isosorbide a été conservée et aucune épimérisation n'a été observée sur une période de plusieurs mois. Ces ammoniums chiraux ont participé à l'énantiosélectivité d'une réaction d'aza-Diels-Alder asymétrique entre le diène de Danishefsky et une imine prochirale (Schéma 10). La clé de l'induction a résidé dans la formation de fortes interactions intermoléculaires (attraction électrostatique ou liaison

hydrogène) entre le solvant ionique et l'intermédiaire ou l'état de transition. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les dérivés *endo-endo* présentant un hydroxyle libre : l'imidazolium **111** a ainsi donné **110** avec 74% de rendement et 68% d'excès diastéréoisomérique. Après un recyclage facile par extraction liquide-liquide des liquides ioniques, aucune perte d'activité n'a été observée.

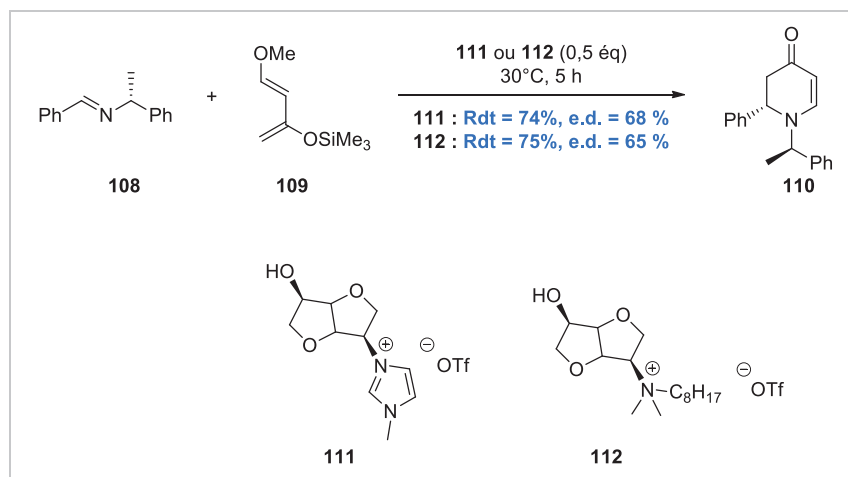


Schéma 10 - Induction asymétrique dans une réaction d'aza-Diels-Alder par des liquides ioniques chiraux

En 2011, Pereira a décrit l'utilisation potentielle de ces dérivés imidazoliums comme phase stationnaire chirale en analyse chromatographique.^[107] La charge positive sur l'imidazolium lui permettrait de s'ancrer sur la silice de la colonne capillaire. La cavité chirale créée par la « forme en V » intrinsèque au squelette isohexide pourrait induire la discrimination chirale pendant l'analyse chromatographique. Par ailleurs, leur stabilité thermique et leur faible tension de vapeur constitueraient des qualités particulièrement intéressantes pour l'analyse GC de composés faiblement volatiles.

Par ailleurs, l'équipe de Dervisi s'est intéressée à la formation de complexes *N*-hétérocycliques (NHC) à partir du bis-méthylimidazolium **113** dérivé de l'isomannide.^[108] Après déprotonation *in situ*, ces imidazoliums ont formé des macro-métallacycles NHC chiraux avec l'argent et l'or (Figure 14). A l'heure actuelle, aucune application de ces NHC en induction asymétrique n'a cependant été décrite.

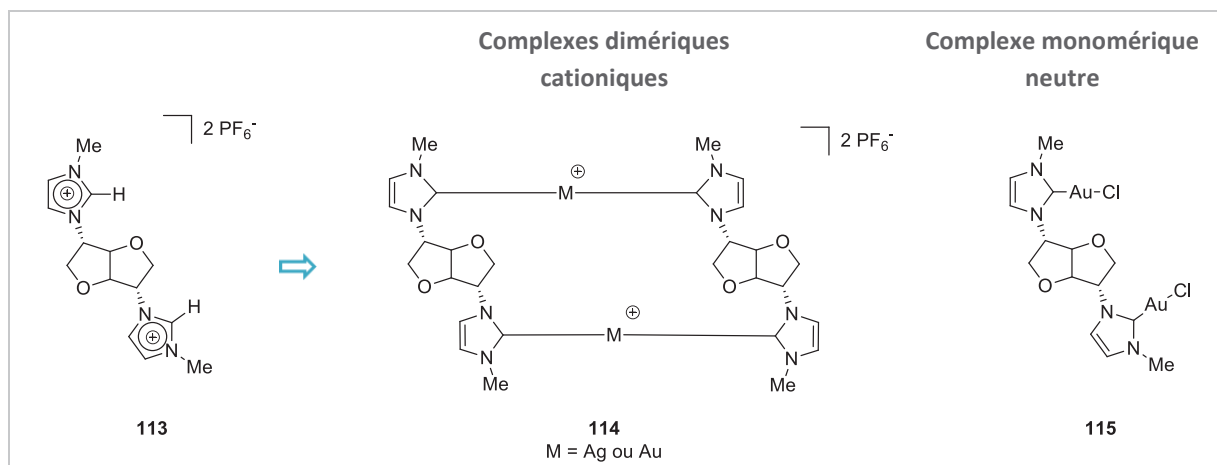


Figure 14 - Formation de complexes NHC

3. a. ii. Catalyse par transfert de phase

Dans une étude de 2005, Kumar a décrit l'utilisation de sels d'ammoniums quaternaires dérivés de l'isosorbide (**118** et **120**) et de l'isomannide (**119**) comme catalyseurs pour l'alkylation de la glycine protégée **116** (Schéma 11) avec des résultats modérés.^[109] La variation de la nature du groupement éther sur le squelette isohexide a faiblement impacté l'énantiosélectivité, mais la configuration *endo* (**119** et **120**) a conféré de meilleurs résultats (par rapport à la position *exo* de **118**). La position de l'ammonium en *endo* ou en *exo* a induit la formation des produits de configurations opposées, avec des résultats équivalents : (*S*)-**117** a été obtenu en présence de **119** avec 83% de rendement et 40% d'excès énantiomérique, et **120** a fourni (*R*)-**117** avec 90% de rendement et 44% d'excès énantiomérique.

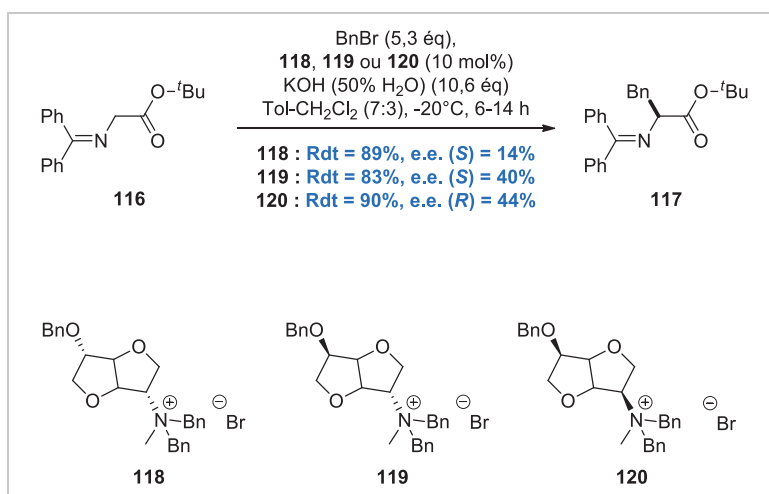


Schéma 11 - Alkylation de l'ester de glycine protégé 116

3. a. iii. Activation par liaison hydrogène

Très récemment, l'équipe de Saluzzo a décrit les premiers organocatalyseurs dérivés des isohexides opérant par activation par liaisons hydrogène.^[110] Une famille de mono- et di-thiourées a été préparée puis testée dans une réaction d'alkylation de Friedel-Crafts d'indole **121** avec le nitrostyrène **122**, avec des rendements et énantiosélectivités modérés (Schéma 12) : les meilleurs résultats ont été obtenus avec la thiourée *exo-exo* **124** (43% de rendement, 44% d'e.e). La présence d'acides de Brønsted (comme l'acide trichloroacétique TCA) et de substituants aromatiques électroattracteurs a augmenté l'efficacité des thiourées dans l'activation du nitroalcène par liaisons hydrogène. Les thiourées *endo-endo* testées ont induit des excès énantiomériques nuls : la proximité des deux fonctions favoriserait les liaisons hydrogène intramoléculaires et limiterait l'interaction avec le réactif.

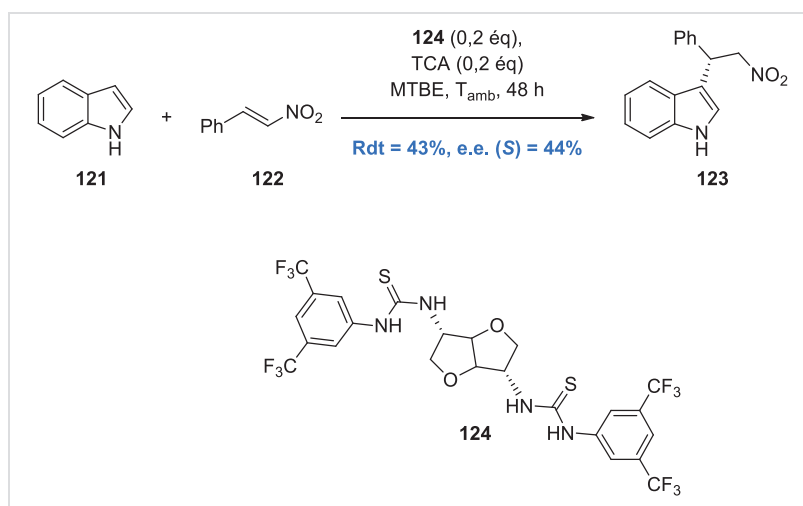


Schéma 12 - Réaction d'alkylation de Friedel-Crafts catalysée par des dérivés thiourées

3. b. Organocatalyse covalente et organocatalyse bifonctionnelle

L'équipe de Saluzzo a poursuivi son étude en développant une nouvelle famille d'amino-thiourées, la position C₃ étant laissée libre sous la forme NH₂.^[111] Elle a ainsi développé le premier exemple d'organocatalyse bifonctionnelle basée sur les isohexides. L'application de cette amino-thiourée **127** dans la réaction d'addition de Michael de l'acétone **125** sur le trans-β-nitrostyrène **122** (Schéma 13) a fourni des résultats moyens (87% de rendement et 23% d'e.e.). D'après les auteurs, l'amine jouerait alors le rôle d'un nucléophile activant la cétone (sous la forme d'énamine), tandis que le groupement thiourée activerait le groupe nitro par liaisons hydrogène.

Dans ce même article, l'équipe a décrit la synthèse et l'évaluation de la diimine **128** en organocatalyse bifonctionnelle. Dans des conditions acides, le précatalyseur diimine **129** serait hydrolysé en une imine-amine primaire activant l'acétone sous forme d'énamine, et le quinolinium formé par protonation activerait le groupe nitro par liaison hydrogène. Les meilleurs résultats avec **128** ont donné un rendement modéré (39%) mais un bon excès énantiomérique de 59%.

L'étude s'est poursuivie avec le premier essai d'organocatalyseur covalent : le meilleur résultat obtenu jusqu'à présent a impliqué la diamine *exo-exo* **129** avec un rendement de 65% et un excès énantiomérique modéré (40%). Les excès énantiomériques obtenus à hauteur de 60% ont ainsi constitué une première preuve de concept quant à l'application des isohexides en organocatalyse.

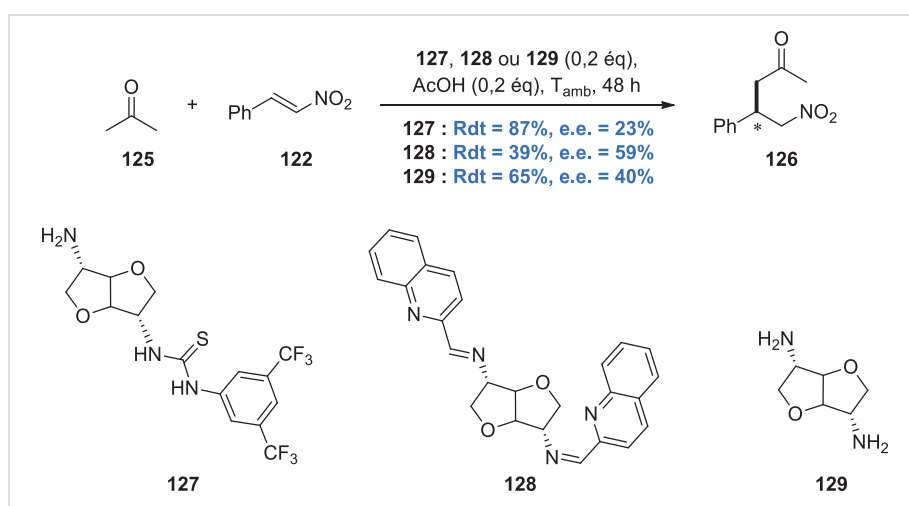


Schéma 13 - Addition de Michael catalysée par des dérivés amino-thiourées, diamines et diimines

4. Introduction du projet de thèse

L'isosorbide, produit biosourcé, non toxique, disponible à grande échelle et peu onéreux, a suscité un intérêt particulier ces trente dernières années dans une démarche de valorisation en chimie verte. Sa structure bicyclique rigide formant une « poche chirale » le place comme candidat intéressant pour l'induction asymétrique. Naturellement, la littérature fait part de nombreux exemples d'applications des isohexides comme inducteurs. Les travaux initiaux en tant qu'auxiliaires chiraux ont permis une première preuve de concept. Les énantiosélectivités globalement modérées et la faible économie d'atomes lors de l'emploi de ces auxiliaires chiraux ont poussé au développement d'applications en catalyse

organométallique. La conception de divers ligands aminés et phosphorés a ouvert le champ d'applications et a généralement offert de meilleurs résultats.

L'organocatalyse s'est récemment affirmée comme une méthode complémentaire à la catalyse organométallique, motivée par le développement de procédés sans métaux pour des applications biomédicales. La littérature sur les isohexides fait part de quelques exemples de catalyse non covalente (liquides ioniques et catalyse par transfert de phase). Lors du début de ces travaux de thèse en 2012, l'état de l'art dans le domaine ne comptait aucun exemple ni d'organocatalyseur par liaisons hydrogène, ni d'organocatalyseur covalent. Les exemples très récents de Saluzzo (2013 et 2014) ont depuis apporté une première preuve de concept dans ces domaines. Ainsi, malgré leur potentiel indéniable, la littérature prouve un manque dans les applications des isohexides comme organocatalyseur.

Dans ce contexte, ce projet de thèse ambitionne le développement de nouveaux dérivés des isohexides afin de les valoriser comme plateforme pour l'organocatalyse. Les objectifs de synthèses sont fixés sur la conception de dérivés aminés, conservant le squelette bicyclique de l'isosorbide (Figure 15). Une famille de dérivés de première génération est synthétisée (voir Chapitre II.A) : 1,4-diamines, amino-alcools et amino-éthers. Au vu de l'importance du motif 1,2-diamine dans la littérature sur l'organocatalyse, une seconde génération de dérivés, comportant une diamine vicinale, est obtenue par couplage peptidique avec des acides aminés (voir Chapitre II.B). La conception de ces deux familles s'inscrit dans la lignée de l'utilisation en organocatalyse de dérivés de sucres et d'acides aminés (peu onéreux et issus de ressources renouvelables).

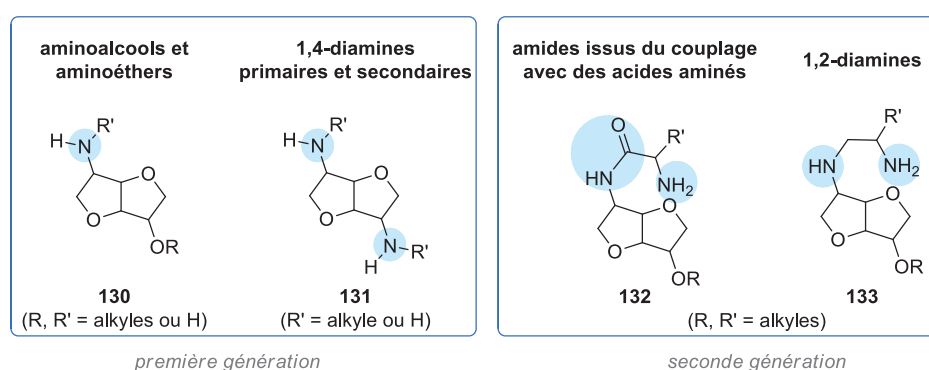


Figure 15 - Objectifs de synthèse pour la conception d'organocatalyseurs potentiels

Ces différents organocatalyseurs potentiels sont évalués sur deux réactions modèles : une addition 1,4 (voir Chapitre III.A) et une réaction d'aldolisation (voir Chapitre III.B). La

première réaction modèle correspond à la synthèse d'un anticoagulant, la warfarine **136**, par addition de Michael de la 4-hydroxycoumarine **134** sur la benzalacétone **135** (Figure 16a). La seconde réaction modèle consiste en l'aldolisation de l'isatine **137** par l'acétone **125** (Figure 16b).

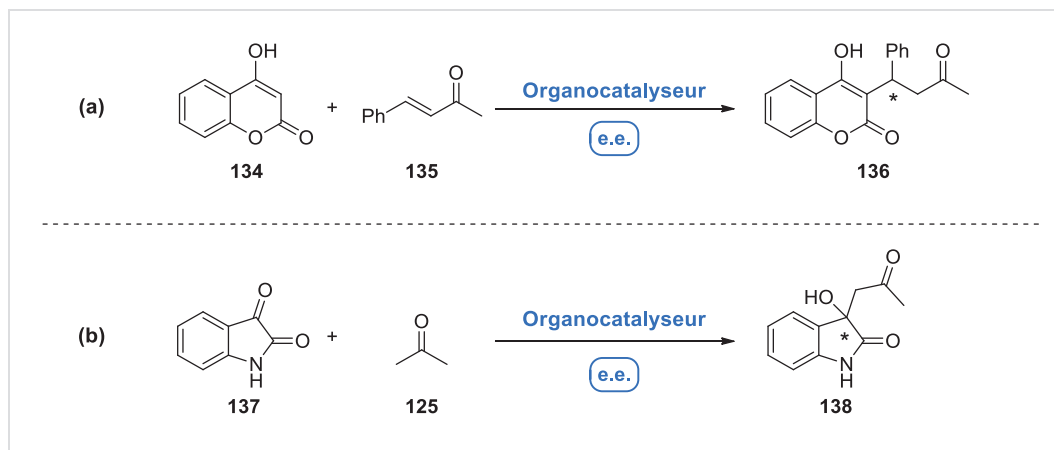


Figure 16 - Réactions modèles choisies pour l'évaluation des dérivés isohexides comme organocatalyseurs

La valorisation des isohexides (dérivés de sucres biosourcés) en tant qu'organocatalyseur dans la synthèse de la warfarine **136** et l'aldolisation de l'isatine (**138**) s'intègrent ainsi aux différentes thématiques de notre équipe, spécialisée en chimie des sucres et chimie hétérocyclique.

Chapitre II. Synthèse de dérivés d'isohexides mono- ou di- amines comme organocatalyseurs potentiels

A. Synthèse de dérivés amines simples

Dans le cadre de la conception de nouveaux dérivés d'isohexides comme organocatalyseurs potentiels, le développement d'une série d'amines de première génération est envisagé. Le squelette bicyclique des isohexides est fonctionnalisé pour conduire à des amino-alcools, des amino-éthers et des 1,4-diamines. Dans un premier temps, les synthèses de mono-amines dérivées de l'isosorbide et l'isomannide sont abordées : l'utilisation de ces deux diastéréoisomères d'isohexides donne ainsi accès à différentes configurations finales des produits mono-aminés, permettant d'étudier l'influence de la configuration *endo* ou *exo* en organocatalyse. Dans un deuxième temps, des dérivés diamines de ces isohexides sont préparés. Une étude autour de l'isoidide, diastéréoisomère non commercial, clôture ce chapitre (synthèse et fonctionnalisation à l'échelle du laboratoire) et ouvre également des perspectives vers un projet de synthèse biocatalysée de l'isoidide.

1. Mono-amines

Pour accéder à des dérivés mono-amines **139** (Schéma 14), une première étape de mono-protection de l'isohexide est souvent nécessaire (**142**). Généralement, la deuxième étape consiste en l'activation de l'hydroxyle libre par un bon groupement partant (**141**), suivie par une substitution nucléophile par une amine ou un azoture (**140**). Cette étape stéréospécifique est à l'origine de l'inversion de configuration d'un des centres entre **142** et **139**. Enfin, une dernière étape éventuelle d'hydrogénolyse peut être envisagée.

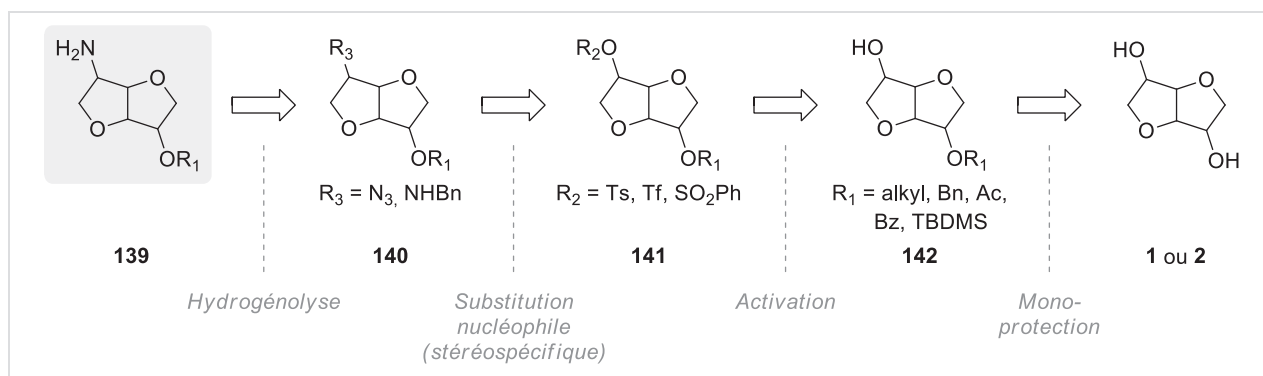


Schéma 14 - Rétrosynthèse pour l'obtention de mono-amines

1. a. Etat de l'art sur la synthèse des mono-amines

La mono-fonctionnalisation de l'isohexide constitue l'étape clé dans la synthèse de dérivés mono-amines. La Figure 17 regroupe les substrats disponibles pour une substitution nucléophile déjà décrits dans la littérature.

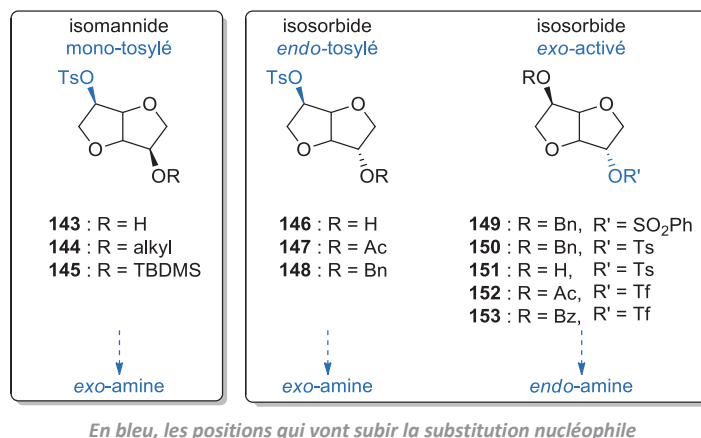
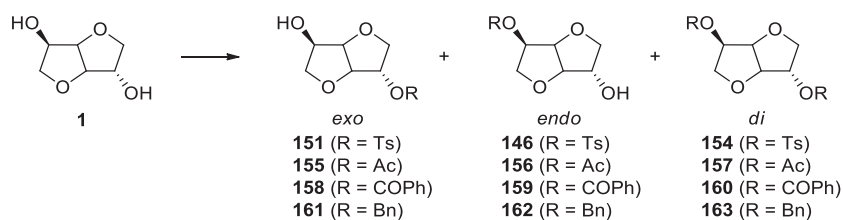


Figure 17 - Bilan des substrats disponibles pour une substitution nucléophile^[112]

Dans le cas de l'isomannide, isomère symétrique, les deux hydroxyles étant équivalents, le risque de disubstitution a constitué la principale difficulté. Ainsi, dans la littérature, la mono-tosylation de l'isomannide a été décrite avec un rendement allant de 44 à 68% en **143**,^[109] avec la formation d'environ 30% de ditosylate. Par la suite, le groupement hydroxyle libre a pu être protégé sous forme d'éther **144** (avec R = Me, Et, Allyl, Bn, décrits par Kumar^{[103],[109]} et Muri^[113]) ou sous forme d'éther de *tert*-butyl diméthylsilyle **145** (par Pereira^[107]).

Dans le cas de l'isosorbide, la différence entre *endo*-hydroxyle et *exo*-hydroxyle a été beaucoup étudiée afin de favoriser la mono-fonctionnalisation (Tableau 5). Le cas de l'acétylation a notamment permis une très bonne discrimination des deux fonctions alcool (Tableau 5, entrées 2 et 3). Il a été cependant difficile de s'affranchir complètement de la difonctionnalisation (4-12% suivant les conditions expérimentales).

Tableau 5 - Exemples de mono-fonctionnalisation de l'isosorbide



Entrée	- OR	Conditions	Rdt _{exo} (%)	Rdt _{endo} (%)	Rdt _{di} (%)	Référence
1	- OTs	TsCl (1 éq), Pyr, 5°C, 46 h	12	45	5	Lemieux ^[114] (1960)
2	- OAc	Ac ₂ O, PbO, CH ₂ Cl ₂ , T _{amb} , 40 h	n. c.	81	n. c.	Stoss ^[115] (1987)
3	- OAc	Ac ₂ O, 120°C, 1 h	90	n. c.	n. c.	
4	- OAc	AcOH, DCC, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , T _{amb} , 2,5 h	68	-	12	Cekovic ^[116] (1989)
5	- OCOPh	PhCOOH, DCC, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , T _{amb} , 2,5 h	75	8	6	
6	- OBn	BnCl (1 éq), LiH (1 éq), LiCl (1 éq), DMSO, 90°C, 22 h	0	63	11	Loupy ^[117] (1994)
7	- OBn	BnCl (1 éq), CsOH (1 éq), H ₂ O, 90°C, 9 h	40	15	4	

Les premières études concernant la mono-tosylation directe de l'isosorbide par Lemieux datent des années 1960 (Tableau 5, entrée 1).^[114] L'équipe a observé une sélectivité en isosorbide *endo*-tosylé **146** (avec 45% de rendement), l'*endo*-hydroxyle réagissant 1,4 fois plus vite que l'*exo*-hydroxyle lors de la tosylation, malgré l'encombrement stérique.^[118] Par la suite, diverses études ont été menées pour l'estérification directe de l'isosorbide (Tableau 5, entrées 2-5)^{[115],[116],[119]} et pour l'alkylation directe (Tableau 5, entrées 6 et 7)^{[117],[120]} avec des régiosélectivités modérées.

L'équipe de Loupy a proposé une explication à la régiosélectivité observée dans le cas de la benzylation (Tableau 5, entrées 6 et 7).^[117] Pour la sélectivité *endo* (composé **162**), le raisonnement a porté sur l'implication des paires d'ions en milieu faiblement dissociant (DMSO). La labilité de l'hydrogène de l'*endo*-hydroxyle serait augmentée grâce à la liaison hydrogène intramoléculaire. Après déprotonation, le contre-ion métallique serait fortement chélaté avec l'*endo*-alcoolate et les deux oxygènes endocycliques (Schéma 15, haut), favorisant ainsi la réactivité de la position *endo* au détriment de la position *exo*. A l'inverse,

en milieu aqueux, les paires d'ions étant dissociées et les liaisons hydrogène intramoléculaires supprimées, les deux hydroxyles se différencieraient alors uniquement par la gêne stérique (Schéma 15, bas). Le faible encombrement autour de l'*exo*-hydroxyle faciliterait l'approche de la base : le proton serait arraché plus rapidement, expliquant ainsi la sélectivité *exo* (composé **161**).

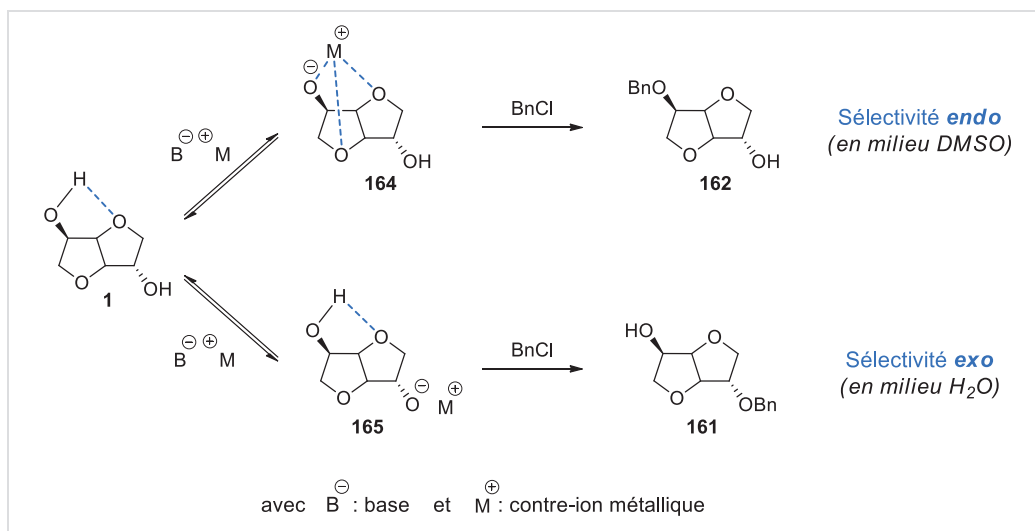


Schéma 15 - Sélectivité de la monobenzoylation en milieu non dissociant et en milieu dissociant

Ces dérivés mono-alkylés ont été valorisés par introduction de groupements activants dans des conditions classiques : benzènesulfonate (composé **149**)^{[98],[99],[104]}, *p*-toluènesulfonate (composés **148** et **150**)^{[109],[121]} ou triflate (composé **152**).^[104]

Après la mono-protection des isohexides et l'activation d'un des hydroxyles par un groupement partant, l'étape de substitution nucléophile permet d'introduire le groupement azoté. Cette étape est cruciale dans la détermination de la configuration finale de l'amine, puisque cette substitution engendre une inversion de configuration absolue. Les cas de déplacements en *endo* ou en *exo* impliquent des problématiques différentes.

Les dérivés *endo*-tosylés issus de l'isosorbide (composés **146**, **147**, **148**) et de l'isomannide (composés **143**, **144**, **145**) ont été engagés efficacement dans des réactions de substitution par différentes alkylamines primaires (comme la benzylamine).^{[105],[121]} De plus, le déplacement par l'azoture de sodium a été réalisé dans différents solvants (DMF,^[122] [bmim]BF₄^[113]) avec de bons rendements.

La substitution de composés *exo*-activés s'est avérée plus difficile. Pour le dérivé **149**, les substitutions par des alkylamines primaires par chauffage classique ou microondes ont été réalisées avec des rendements modérés à moyens (56-85% pour la substitution par la benzylamine, la cyclohexylamine, la cyclohexylméthylamine, l'isopropylamine, la *tert*-butylamine). Par ailleurs, un phénomène d'épimérisation a été observé lors du déplacement par l'aniline ou la *N*-éthylaniline, en plus de rendements faibles.^[121] La substitution de **149** par le méthylimidazole a été décrite à 130°C avec un rendement de 50%. Pour les *exo*-triflates (composés **152** et **153**), cette réaction a pu être réalisée à température ambiante, mais la substitution est alors entrée en compétition avec l'élimination, résultant en des rendements faibles de l'ordre de 30%. Pour les composés *exo*-tosylés, les mêmes problèmes d'élimination ont été observés lors du déplacement par l'azoture de sodium : en général les composés *endo*-azoturés ont été obtenus avec des rendements inférieurs à 50%.^[123]

Pour finir, dans le cas des azotures^[121] et des dérivés benzylamino^{[98],[99]} une étape d'hydrogénation a pu être réalisée pour accéder aux amines primaires correspondantes.

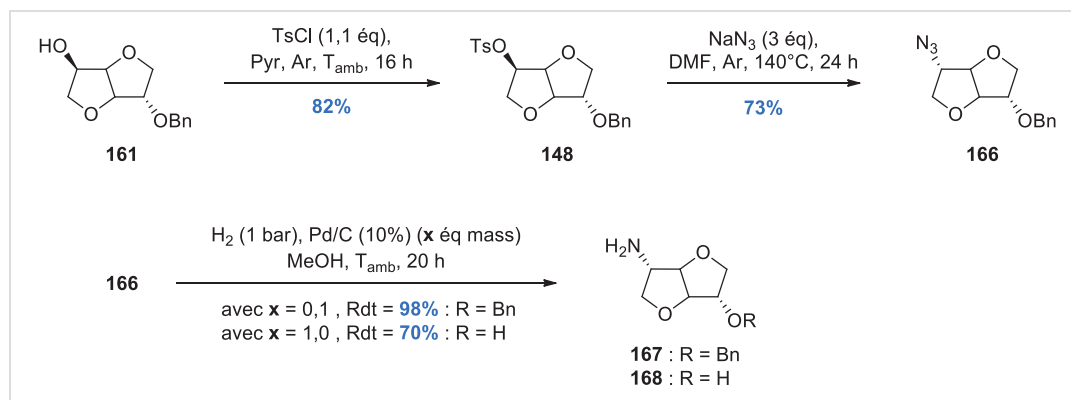
1. b. Synthèse de mono-amines dérivées de l'isosorbide

Dans ce projet, les premiers dérivés étudiés sont des mono-amines issues de l'isosorbide, dont un groupement hydroxyle est protégé sous forme d'éther benzylé. Comme décrit précédemment, la première étape consiste en la monoétherification de l'isosorbide. Ainsi, les conditions proposées par Loupy^[117] sont utilisées pour obtenir le dérivé *exo*-benzylé **161** (Tableau 6, entrée 1). La simplicité de purification, par filtration du composé **161** après cristallisation dans l'éther diéthylique, permet de réaliser facilement cette étape sur une échelle de 10 à 20 grammes. Pour le cas de l'isomère *endo*-benzylé **162**, le DMSO utilisé initialement par Loupy est remplacé par le DMF,^[77] un autre solvant polaire peu dissociant; le produit est ensuite isolé par chromatographie sur colonne avec un rendement de 40%. Une quantité non négligeable de produit de disubstitution **163** est alors isolée (31%) (Tableau 6, entrée 2).

Tableau 6 - Monobenzilation de l'isosorbide

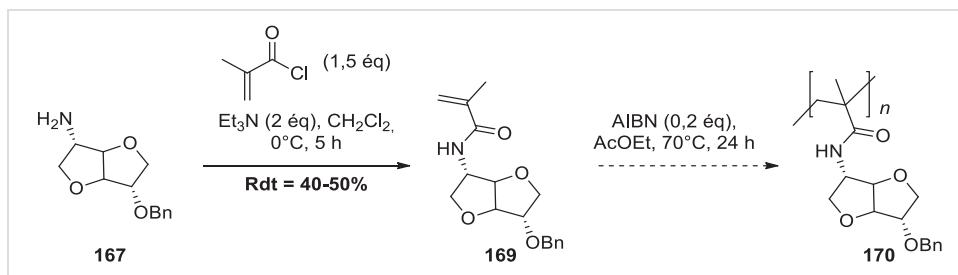
Entrée	Conditions	Rdt _{exo} (%)	Rdt _{endo} (%)	Rdt _{di} (%)
1	(a) = CsOH (1 éq), BnCl (1 éq) H ₂ O, 80°C, 22 h	36	20	non isolé
2	(b) = NaH (1,1 éq), BnBr (1.1 éq) DMF, T _{amb} , 30 h	2	40	31

Même si l'étape de monobenzilation reste peu sélective (avec une conversion partielle et un rendement maximal de 40%), les deux régioisomères obtenus sont valorisables, avec une légère préférence pour **161** par rapport à **162** du fait de la facilité de mise en œuvre de l'étape de purification. Dans un premier temps, l'utilisation de l'isomère *exo*-benzylé **161** est considérée : le composé **161** est tosylé dans des conditions classiques avec un bon rendement en **148** (82%) (Schéma 16). L'étape suivante d'azoturation est efficace (73% de rendement en **166**), malgré la nécessité de conditions dures (140°C pendant 24 h). Lors de la substitution du tosylate **148** par l'azoture de sodium, la configuration absolue du C₃ est inversée, ce qui définit la configuration finale *exo-exo* du produit **166**.

Schéma 16 - Valorisation de l'isomère *exo*-benzylé

Pour finir, des conditions classiques d'hydrogénation catalytique sont retenues. L'étape de réduction de l'azoture **166** permet, en fonction de la charge de catalyseur employée, d'accéder à l'amino-éther **167** ou l'amino-alcool **168** (avec respectivement 0,1 ou 1 équivalent massique de Pd/C). Pour conclure, cette synthèse divergente donne accès en quatre étapes à partir de l'isosorbide à l'amino-éther benzylé **167** (avec un rendement global de 21%) et l'amino-alcool **168** (avec un rendement global de 15%), tous deux présentant une

configuration *exo-exo* (configuration de l'isoidide). D'autre part, cette synthèse s'avère robuste lors de l'augmentation d'échelle. En effet, dans le cadre d'un stage de Master II (Aida Rhimi) en collaboration avec Julien Bernard (IMP-INSA), ces dérivés mono-aminés ont été engagés comme précurseurs de monomères méthacrylamides (composé **169**) pour la synthèse de polyacrylamides **170** par polymérisation radicalaire (Schéma 17). La répétabilité des rendements a alors pu être vérifiée en synthétisant **167** et **168** à l'échelle multi-grammes.

Schéma 17 - Synthèse de polyacrylamides **170**

Dans la synthèse décrite précédemment, l'introduction du groupement azoté est réalisée par azoturation. Néanmoins, les azotures sont des substances connues pour leur manque de stabilité (par décomposition avec la température, la pression et la lumière) et pour leur potentielle explosivité. Des règles prédictives permettent d'estimer la « dangerosité » des composés azotures en fonction de la composition de la molécule : ainsi les petites molécules très azotées seraient les plus explosives (Figure 18).^[124]

Pour un azoture de formule brute $C_cH_hN_nO_o$		
$\frac{c+o}{n} < 3$	⇒	danger
$\frac{c}{n} < 3$	⇒	ne pas stocker pur, privilégier les solutions
$\frac{c}{n} < 1$	⇒	⚠ ne pas synthétiser ⚠

Figure 18 - Règles prédictives pour la "dangerosité" des azotures^[124]

Dans notre cas, une alternative à l'emploi d'azotures est donc envisagée, en deux étapes *via* une substitution par la benzylamine suivie d'une hydrogénation. Ainsi, le dérivé

endo-tosylé **148** est quantitativement substitué par la benzylamine à 180°C. Lors de l'étape de débenzylation de **171** en présence de formiate d'ammonium, une quantité catalytique de palladium sur charbon ne permet aucune conversion. En augmentant la charge de catalyseur à 1 équivalent massique, la réduction de **171** conduit exclusivement à l'amino-alcool **168** par hydrogénolyse des deux groupes benzyles : cette étape n'est pas chimiosélective (Schéma 18). Cette voie de synthèse alternative permet néanmoins d'obtenir l'amino-alcool **168** avec un rendement total amélioré (29%) en quatre étapes à partir de l'isosorbide.

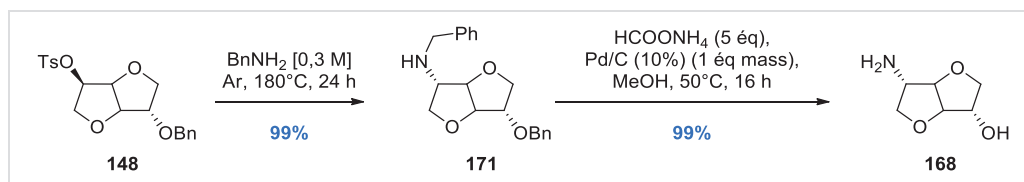


Schéma 18 - La benzylamine comme alternative aux azotures pour la synthèse de l'amino-alcool **168**

Dans un deuxième temps, l'isosorbide *endo*-benzylé **162** est valorisé (Schéma 19). La tosylation dans des conditions classiques permet d'obtenir le dérivé **150** avec 85% de rendement. Après azoturation et hydrogénolyse de l'azoture, l'amino-éther **172** est obtenu, avec une configuration *endo-endo* et un rendement total de 8% à partir de l'isosorbide. Dans cette synthèse, l'étape décisive est l'azoturation. Contrairement au cas précédemment décrit de l'*exo*-azoture **166**, l'introduction de l'azoture en *endo* s'avère complexe : l'*exo*-tosylate **150** est à la fois peu réactif et bon groupement partant, ce qui entraîne une compétition entre la substitution et l'élimination, comme l'ont notamment souligné Cope *et al.*^[125] (1956) ou De Coster *et al.*^[97] (2002).

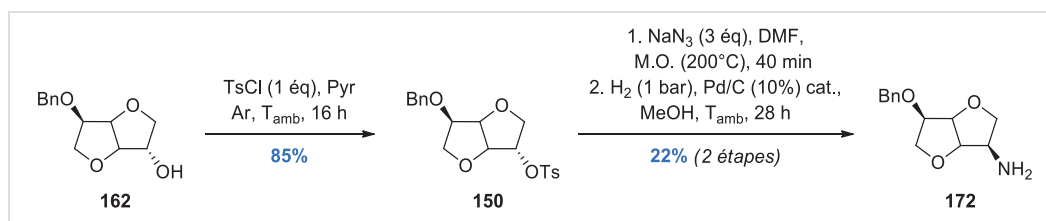
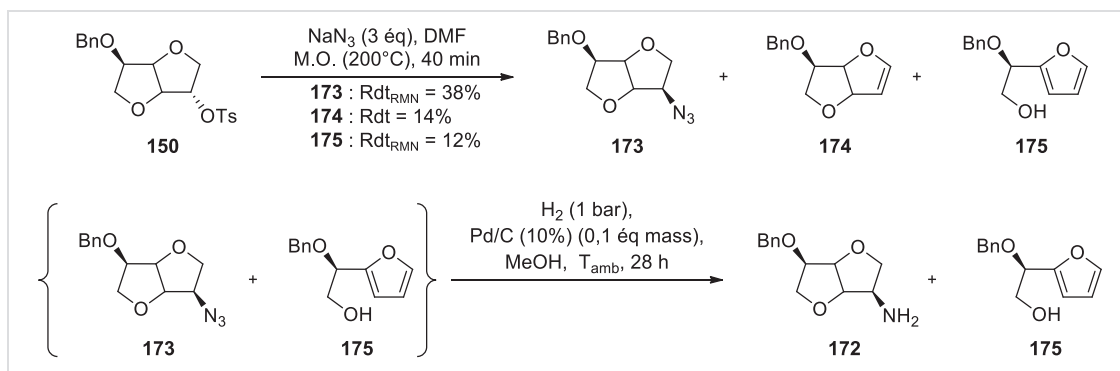


Schéma 19 - Valorisation de l'isomère *endo*-benzylé **162**

En pratique, en chauffant à 140°C, les produits d'élimination sont majoritaires. Le chauffage micro-ondes limite la dégradation du milieu réactionnel et en facilite le traitement puis la purification. Après une rapide optimisation (concentration, température et durée), les meilleurs résultats sont obtenus pour un milieu réactionnel dilué à $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ par chauffage

micro-ondes à 200°C pendant 40 min. Dans ces conditions, l'azoturation mène à un mélange de produits : l'azoture attendu **173**, le produit d'élimination **174** et un dérivé furanique **175** (Schéma 20). Le produit d'élimination **174** est isolé lors de la purification sur colonne, mais l'azoture **173** et le furane **175** ont des polarités trop proches pour pouvoir être séparés. Cette dernière fraction de mélange est directement engagée dans l'étape d'hydrogénation. La différence de polarité entre l'amine **172** et le furane **175** rend alors la séparation possible. L'amine **172** est finalement isolée avec un rendement de 22% sur deux étapes.

Schéma 20 - Introduction de l'azoture en *endo* sur le dérivé **150**

Pour compléter cette famille, un amino-éther méthylé dérivé de l'isosorbide est synthétisé. La tosylation est envisagée comme première étape. Comme décrit dans la littérature, l'isomère *endo*-tosylé **146** est obtenu préférentiellement dans les conditions classiques de tosylation avec un rendement de 37% (Schéma 21).

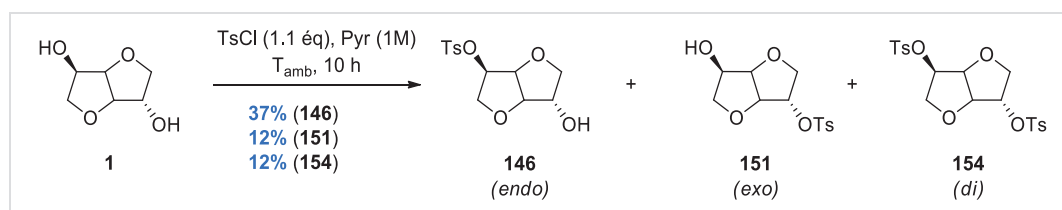
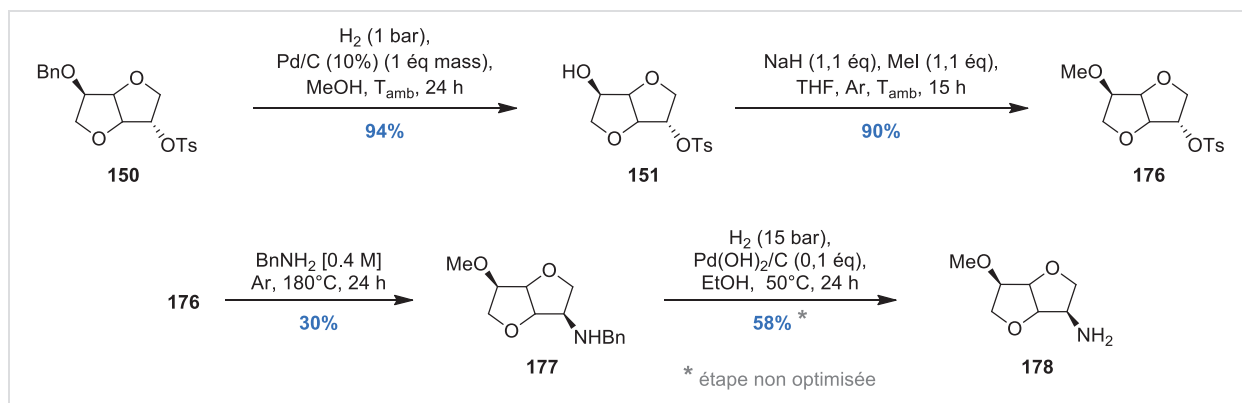


Schéma 21 - Mono-tosylation de l'isosorbide

Dans la littérature, l'isomère *exo*-tosylé **151** a été obtenu par une succession d'*endo*-acétylation (sélective à 81%), tosylation de l'hydroxyle libre puis désacétylation, avec un rendement global de 71% sur ces trois étapes.^[121] Pour un accès rapide à **151**, une autre stratégie est employée ici, *via* l'hydrogénation du composé benzylé **150** obtenu précédemment en grande quantité, avec des étapes de purification optimisées et rapides. Le dérivé *exo*-tosylé **151**, obtenu ainsi en 3 étapes avec 32% de rendement global, est ensuite alkylé dans des

conditions classiques avec un excellent rendement (90%, Schéma 22). Le déplacement de l'*exo*-tosylate **176** par l'azoture de sodium étant inefficace du fait de la compétition avec l'élimination, la substitution alternative par la benzylamine est réalisée. L'amine secondaire **177** est isolée (avec un faible rendement de 30%) d'un mélange complexe comprenant de nombreux produits de dégradation. Enfin, la débenzylation est menée sur une échelle de 200 mg (étape non optimisée). Pour conclure, l'amino-éther *endo-endo* **178** final est obtenu avec un rendement total de 5% sur six étapes à partir de l'isosorbide.

Schéma 22 - Synthèse de l'amino-éther **178**

La famille de mono-amines est ensuite complétée par des dérivés mono-amines secondaires, obtenues par substitution des dérivés tosylés **148** et **150**. Comme décrit dans la littérature, la substitution par des amines primaires à haute température d'ébullition ne pose pas de problème, y compris vis-à-vis du risque d'élimination pour l'introduction en *endo* (Schéma 23). La substitution par la (*R*)- ou (*S*)- α -méthylbenzylamine permet l'introduction d'un centre asymétrique supplémentaire, offrant ainsi une famille particulièrement intéressante pour une potentielle étude de cas match/mismatch en catalyse. Par ailleurs, la substitution par des amines à plus basses températures d'ébullition (comme l'allylamine et la diallylamine) se révèle inefficace, y compris en tube scellé (80-160°C, 0,04-0,7 mol.L⁻¹, 2-24 h) et par chauffage micro-ondes (90-150°C). Finalement, l'hydrogénation de **181** en présence de formiate d'ammonium donne accès à l'amino-alcool correspondant **184** avec 44% de rendement (réduction réalisée à petite échelle, non optimisée).

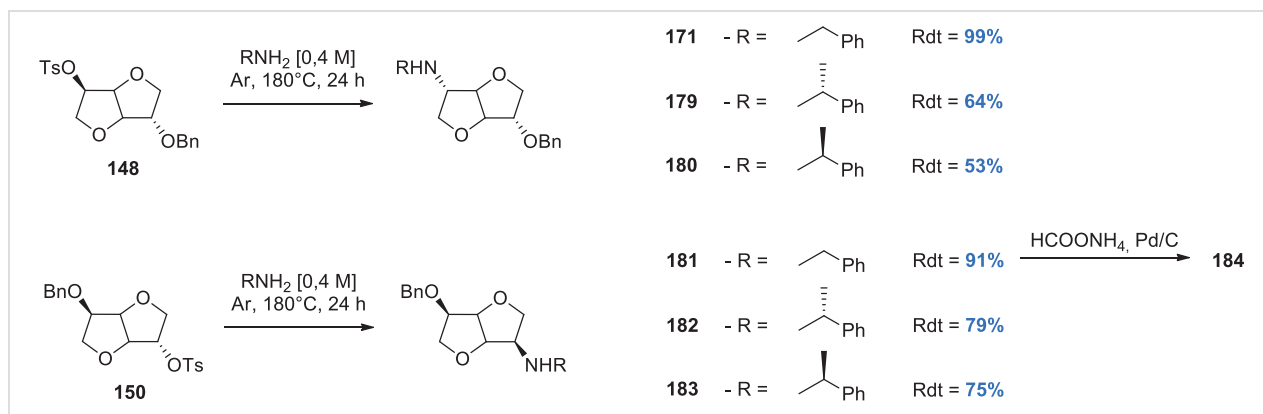


Schéma 23 - Substitution de 148 et 150 par des amines primaires

1. c. Mono-amines primaires dérivées de l'isomannide

Pour la synthèse de mono-amines dérivées de l'isomannide, la tosylation est choisie comme première étape de mono-fonctionnalisation, donnant l'isomannide mono-tosylé **143** avec un rendement de 44% (Schéma 24). Malgré l'introduction d'un seul équivalent de chlorure de tosyloxy, le produit ditosylé **185** est obtenu avec un rendement de 19%.

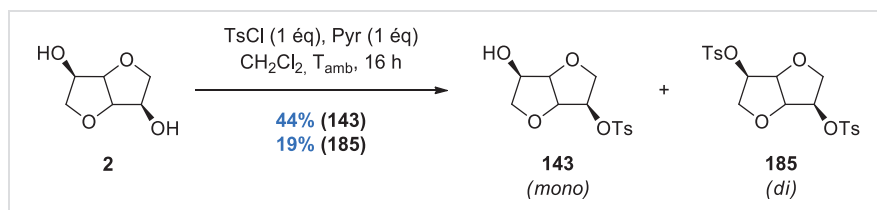
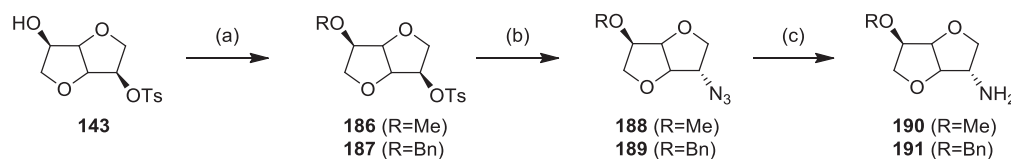


Schéma 24 - Mono-tosylation de l'isomannide

L'alkylation en présence d'iodométhane ou de bromure de benzyle donne d'excellents résultats, avec respectivement 96% et 99% de rendements (Tableau 7, entrées 1 et 2). Le déplacement des *endo*-tosylates **186** et **187** par l'azoture de sodium (Tableau 7, entrées 3 et 4) ainsi que la réduction des azotures correspondants **188** et **189** (Tableau 7, entrées 5 et 6) sont réalisés avec des rendements satisfaisants. Ainsi, les amino-éthers **190** et **191** sont obtenus en quatre étapes à partir de l'isomannide avec des rendements globaux de 20%. Cette synthèse comportant une étape avec inversion de configuration, les amino-éthers présentent la configuration finale *endo*-éther/*exo*-amine correspondant à celle de l'isosorbide.

Tableau 7 - Synthèse d'amino-éthers dérivés de l'isomannide



Entrée	- OR	Étape	Conditions	Rdt (%)
1	- OMe	(a)	NaH (1,1 éq), MeI (1,1 éq), THF, Ar, T _{amb} , 18 h	96
2	- OBn		NaH (1,1 éq), BnBr (1,1 éq), THF, Ar, T _{amb} , 23 h	99
3	- OMe	(b)	NaN ₃ (3 éq), DMF, Ar, 140°C, 22 h	64
4	- OBn			78
5	- OMe	(c)	H ₂ (1 bar), Pd/C (10%) (0.1 éq massique), MeOH, T _{amb} , 48h	88
6	- OBn			59

1. d. Bilan

Pour conclure, une série de 14 mono-amines (primaires ou secondaires), présentant les configurations finales *endo-endo*, *exo-exo* et *endo-exo* a été synthétisée. Au sein de cette famille, 7 composés finaux n'ont encore jamais été décrits à notre connaissance (Figure 19). L'ensemble de ces dérivés ainsi que leurs intermédiaires réactionnels sont décrits dans la partie expérimentale de ce manuscrit, afin de fournir une solide base de travail pour notre équipe.

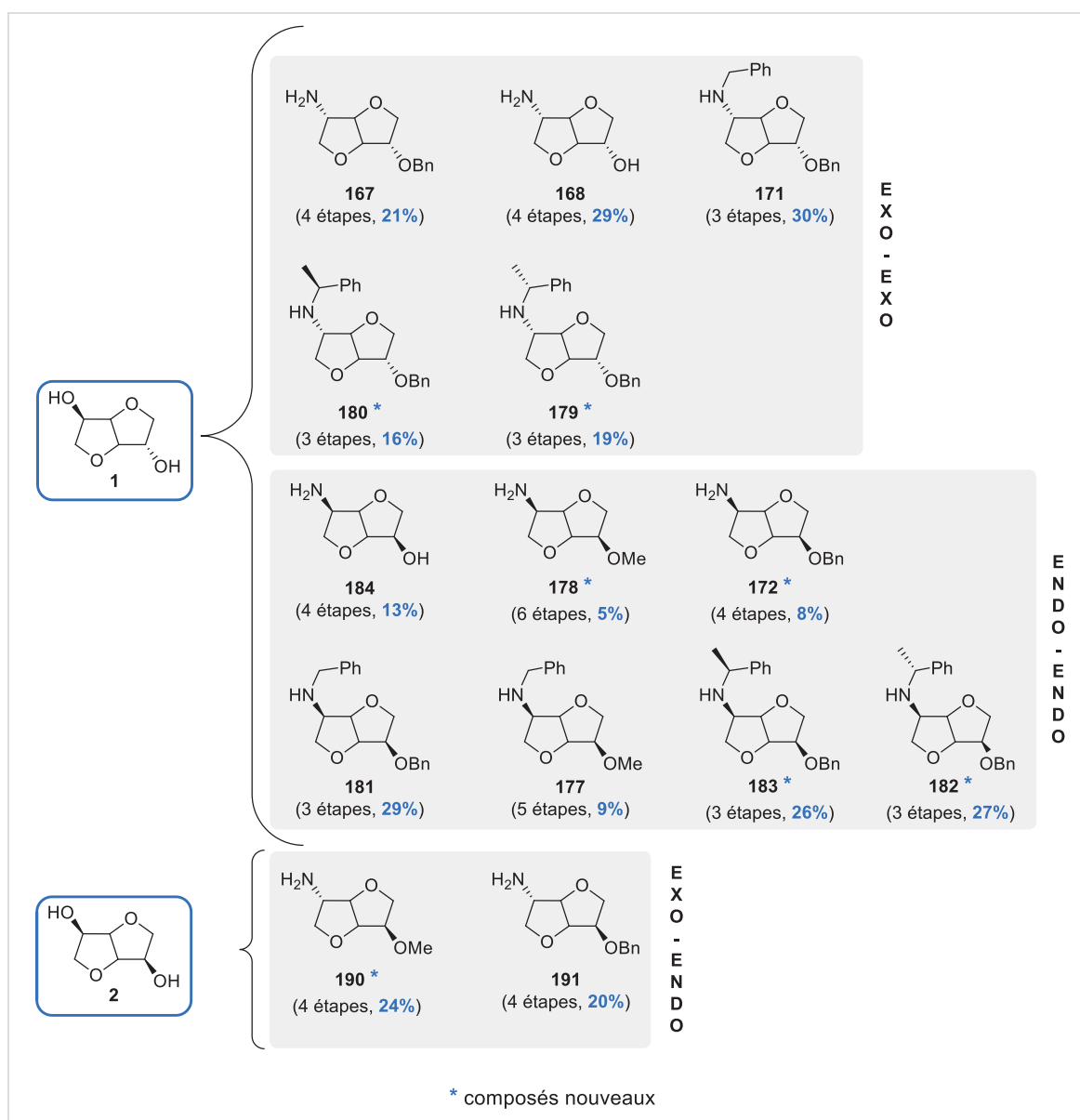


Figure 19 - Bilan des mono-amines synthétisées

La mono-fonctionnalisation est décisive quant au rendement total de la synthèse, puisque cette étape n'excède jamais 44% de rendement. L'étape de substitution du tosylate est l'étape clé dans la détermination de la configuration finale de la mono-amine. Ainsi l'isosorbide subissant une inversion de configuration donne accès aux dérivés finaux *endo-endo* ou *exo-exo* alors que l'isomannide donne accès aux dérivés finaux *exo(amine)-endo(éther)*.

Ces composés constituent une famille de mono-amines de première génération qui sera complétée par des diamines avant d'engager ces dérivés comme organocatalyseurs afin d'évaluer une potentielle induction asymétrique.

2. Diamines

2. a. Etat de l'art

Dans la littérature, les diamines ont été obtenues par une ditosylation, suivie du déplacement par l'azoture de sodium dans le DMF ou des liquides ioniques,^[126] puis d'une hydrogénation catalysée par du palladium sur charbon sous pression atmosphérique d'hydrogène.^[127] Différentes alternatives à l'emploi des azotures ont été étudiées, notamment le déplacement par la benzylamine suivie d'une étape de débenzylation, donnant les diamines dérivées de l'isosorbide **192** et de l'isomannide **129** avec respectivement 50 et 61% de rendement global sur trois étapes (Figure 20).^[128] Cependant, dans le cas de l'isoidide, la substitution de l'isoidide ditosylé avec l'ammoniac^[129] ou la benzylamine^[128] a mené aux composés tricycliques **194** et **195** issus de la substitution nucléophile intramoléculaire. La diamine *endo-endo* **193** a donc classiquement été obtenue *via* le diazoture.^[97] Les azotures étant fortement déconseillés pour une production à plus grande échelle, une voie alternative par déplacement par le phtalimide puis hydrolyse acide a été proposée par Van Es.^[127] Malgré la faible économie d'atomes, cette procédure a présenté l'avantage d'une synthèse de la diamine **193** à l'échelle multi-grammes avec un haut degré de pureté. Récemment, une voie catalytique alternative a été décrite : l'amination de l'isosorbide catalysée au ruthénium a mené à un mélange des trois diastéréoisomères **192**, **129** et **193** (45:15:36) avec un rendement total de 96%.^{[130],[131]}

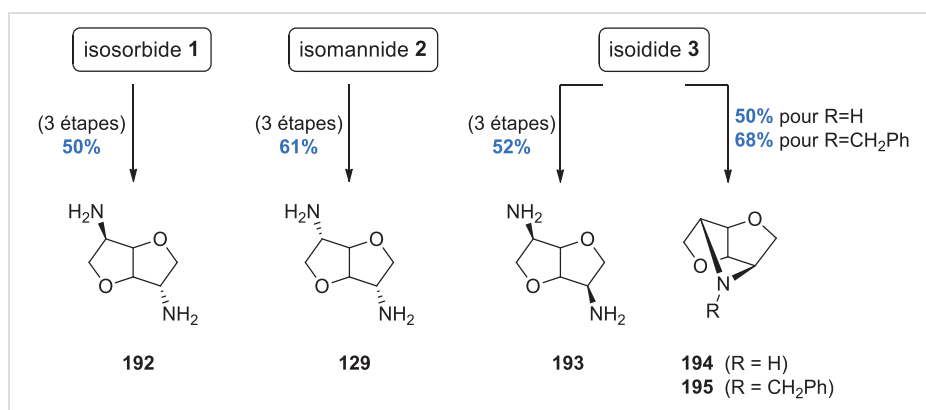


Figure 20 - État de l'art pour la synthèse des diamines

2. b. Synthèse des diamines dérivées de l'isosorbide et de l'isomannide

Dans notre cas, dans un premier temps, la diamine isosorbide **192** est synthétisée par voie classique *via* azoturation à une échelle raisonnable. Cette méthode permet d'avoir un accès rapide à la diamine cible avec un haut degré de pureté : **192** est ainsi obtenue en trois étapes depuis l'isosorbide avec 18% de rendement total (Schéma 25), avec une inversion de configuration des centres C₃ et C₆.

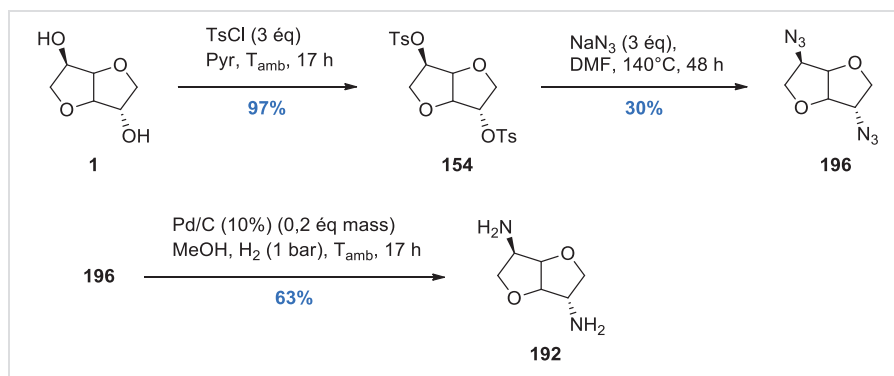


Schéma 25 - Synthèse de la diamine **192** par azoturation

Dans ce cas, le diazoture **196** se place dans une condition critique d'après les règles prédictives de sécurité décrites (Figure 21). Comme précédemment, le déplacement par la benzylamine est donc envisagé comme alternative pour une augmentation d'échelle.

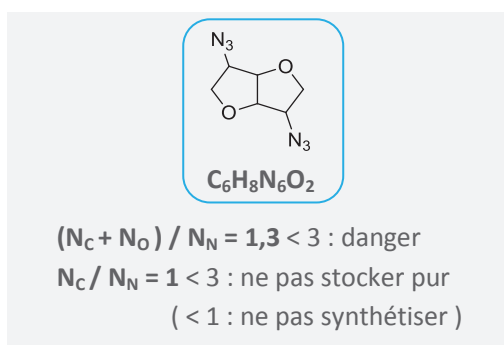


Figure 21 - Règles prédictives appliquées au diazoture **196**

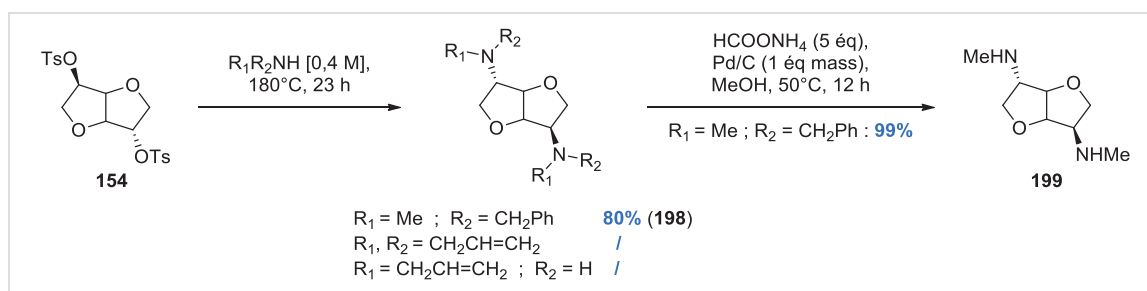
Ainsi, le ditosylate **154** est substitué par la benzylamine à 180°C pendant 48 h avec 86% de rendement. Différentes conditions d'hydrogénation de **197** ont été envisagées (Tableau 8). Aucune réduction n'est observée à température ambiante et pression atmosphérique d'hydrogène. Pour s'affranchir de l'utilisation d'hydrogène gazeux, la réduction par le

formiate d'ammonium est envisagée : malgré une conversion complète, le rendement est faible du fait des difficultés de purification rencontrées. Finalement, en reproduisant les conditions sous pression décrites par Van Es,^[128] la diamine **192** est obtenue avec un très bon rendement, sans nécessité de purification, à l'échelle de 350 mg.

Tableau 8 - Conditions de réduction de la diamine **197**

Entrée	Conditions	Catalyseur	Solvant	Source d'hydrogène	Durée (h)	T (°C)	Rdt (%)
1	(a)	Pd(OH) ₂ /C (20%) (0,06 éq)	MeOH	H ₂ (1 bar)	24	20	-
2	(b)	Pd/C (10%) (1 éq mass)	MeOH	HCOONH ₄ (5 éq)	15	50	28
3	(c)	Pd(OH) ₂ /C (20%) (0,06 éq)	EtOH	H ₂ (15 bar)	24	50	96

L'étude de la substitution de **154** par d'autres amines confirme que les amines à basse température d'ébullition (diallylamine et allylamine) ne réagissent pas. La substitution par une amine secondaire à haute température d'ébullition (comme la *N*-méthylbenzylamine) se révèle efficace avec 80% de rendement. La réduction de **198** catalysée au palladium sur charbon en présence de formiate d'ammonium donne **199** quantitativement (Schéma 26).

Schéma 26 - Essais de substitution de **154** par différentes amines

Une étude similaire est menée pour l'isomannide. La ditosylation de l'isomannide suivie du déplacement par la benzylamine offrent des rendements excellents (99% pour **185** et 93% pour **200**). Différentes conditions de réduction de la diamine **200** sont envisagées (Tableau 9). Contrairement au cas analogue de l'isosorbide, l'utilisation du formiate d'ammonium permet d'obtenir la diamine **129** avec un rendement excellent et un brut réactionnel suffisamment pur (par estimation en RMN ¹H). Cette procédure permet de

s'affranchir de l'utilisation des azotures et du dihydrogène. Comme précédemment, en reproduisant les conditions sous pression décrites par Van Es, la diamine **129** est obtenue quantitativement.^[128]

Tableau 9 - Etude des conditions de réduction de la diamine **200**

Entrée	Catalyseur	Solvant	Source d'hydrogène	Durée (h)	T (°C)	Rdt (%)
1	Pd/C (10%) (1 éq mass)	MeOH	HCOONH ₄ (5 éq)	15	50	93
2	Pd(OH) ₂ /C (20%) (0,06 éq)	EtOH	H ₂ (15 bar)	24	50	99

Pour conclure, les 1,4-diamines **192**, **199** et **129** dérivées de l'isosorbide et de l'isomannide sont ainsi synthétisés efficacement en 3 étapes avec respectivement 80%, 77% et 91% de rendement global. Ces dérivés enrichissent la famille de dérivés aminés de première génération.

3. Synthèse et fonctionnalisation de l'isoidide

3. a. Synthèse de l'isoidide à partir de l'isomannide

Contrairement à l'isosorbide et l'isomannide, l'isoidide n'est pas commercial. A ce jour, aucune des voies de synthèse décrites n'est suffisamment efficace pour en permettre une production industrielle. A l'échelle du laboratoire, l'isoidide est obtenu à partir de l'isomannide *via* deux voies de synthèse : par inversion de Mitsunobu^[97] ou par substitution nucléophile de l'isomannide ditosylé par l'acétate de sodium.^[132]

Dans notre cas, l'estérification de Mitsunobu de l'isomannide **2** (Schéma 27) est choisie. Cette étape se révèle plus efficace lors de l'utilisation du DIAD que du DEAD, facilitant la purification et menant ainsi à une amélioration significative du rendement en **201** (de 64% à 87%). L'étape de saponification de **201** présente une conversion complète mais des difficultés de traitement et de purification du brut réactionnel. En effet, l'isoidide étant soluble dans l'eau, les traitements classiques par lavages acides et extraction liquide-liquide sont exclus au profit de l'utilisation de résines. La purification par résine Dowex étant peu convaincante lors de nos essais, une nouvelle méthode de purification est développée. Le

milieu réactionnel est tout d'abord neutralisé par addition d'acide chlorhydrique (3M) et l'acide benzoïque est extrait. La phase aqueuse récupérée est séchée successivement à l'évaporateur rotatif et au dessiccateur. Enfin, le solide est repris dans l'acétone à chaud, afin de solubiliser l'isoidide **3** et d'éliminer le chlorure de sodium par filtration à chaud. Après évaporation de l'acétone, l'isoidide **3** est obtenu sous la forme d'un solide beige fortement hygroscopique, avec une bonne pureté en RMN ^1H . Cette synthèse est efficacement transposable à l'échelle de 3 g de produit final.

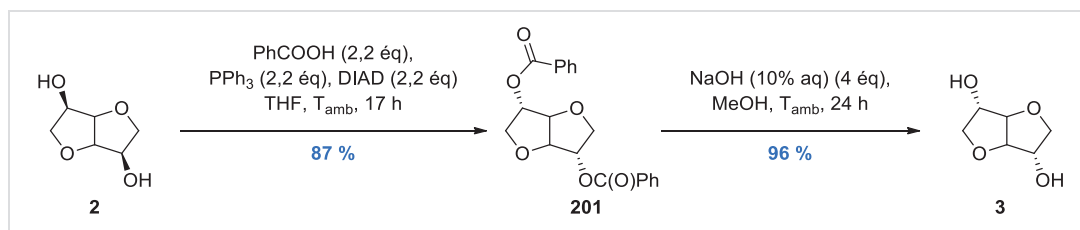
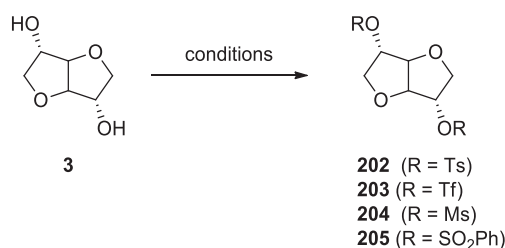


Schéma 27 - Synthèse de l'isoidide par réaction de Mitsunobu

3. b. Synthèse de la diamine *endo-endo* dérivée de l'isoidide

Dans la littérature, les études de fonctionnalisation de l'isoidide ont décrit des étapes de substitutions intermoléculaires peu efficaces, du fait de problèmes d'élimination et de substitution intramoléculaire. Afin de tester plusieurs conditions de substitution, différentes activations de l'isoidide sont envisagées, sous forme de tosylate **202**, triflate **203**, méthanesulfonate **204**, et benzènesulfonate **205** (Tableau 10).

Tableau 10 - Activation de l'isoidide



Entrée	- OR	Conditions	Produit	Rdt (%)
1	- OTs	TsCl (2,5 équ), Pyr, T _{amb} , 24 h	202	72
2	-OTf	Tf ₂ O (2.5 équ), Pyr (5 équ), CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 2 h ^[110]	203	99
3	-OMs	MsCl (2,3 équ), Pyr, -10°C, 24 h ^[97]	204	93
4	-OSO ₂ Ph	PhSO ₂ Cl (3 équ), Pyr, T _{amb} , 24 h	205	83

Le dérivé dibromé **206** présentant la configuration *exo-exo* de l'isoidide est synthétisé en une étape à partir de l'isomannide (Schéma 28) avec un rendement de 82%, en suivant la procédure décrite par Dervisi.^[80]

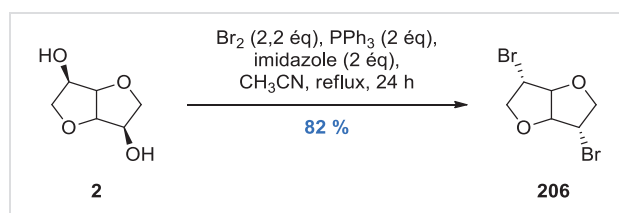
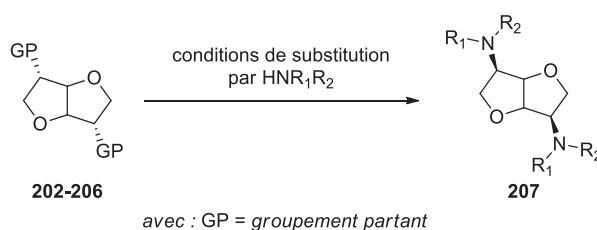
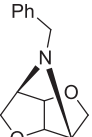
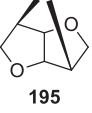
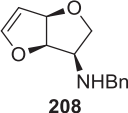


Schéma 28 - Synthèse du dérivé dibromé 206

Avec ces cinq dérivés *exo-exo* activés disponibles, différentes conditions de substitutions par des amines sont testées (Tableau 11).

Tableau 11 - Essais de substitution de l'isoidide activée par des amines



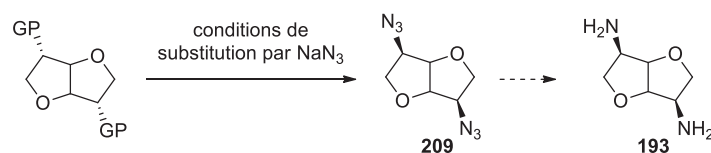
Entrée	- GP	Conditions de substitution	Composés obtenus	Rdt isolé (%)
1	- OTs	202 (1 éq), BnNH ₂ [0,1M], 180°C, 24 h		87
2	- OTs	202 (1 éq), LiCl (2 éq), BnNH ₂ [0,2 M], 180°C, 22 h		99*
3	- OSO ₂ Ph	205 (1 éq), LiCl (2 éq), BnNH ₂ [0,1 M], 180°C, 22 h		99*
			195	47
4	-OTf	203 (1 éq), BnNH ₂ (2,5 éq), DMF, T _{amb} , 24 h		12
5	- OTs	202 (1 éq), BnNHMe [0,2 M], 180°C, 22 h	produits de dégradation	/
6	-Br	206 (1 éq), BnNHMe [0,2 M], 180°C, 22 h	produits de dégradation	/

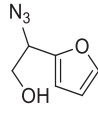
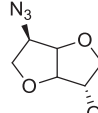
* conversion estimée par RMN ¹H

Comme décrit dans la littérature, la substitution du dérivé ditosylé **202** (et de **205**) par la benzylamine mène exclusivement au composé tricyclique **195** issu de la substitution

intramoléculaire ; aucun effet positif n'est observé par ajout de sels (chlorure de lithium). Le triflate étant un meilleur groupement partant, la substitution de **203** par la benzylamine est envisagée à température ambiante : en plus du produit tricyclique **195** majoritairement formé, le composé **208** issu d'une mono-élimination est alors isolé. Pour finir, afin d'empêcher la substitution intramoléculaire, la substitution par une amine secondaire est étudiée (Tableau 11, entrées 5 et 6). Cependant, la substitution du dérivé ditosylé **202**, comme celle du composé dibromé **206**, mène à un mélange complexe de produits inséparables. Dans toutes les conditions testées, la substitution par des amines primaires ou secondaires se révèle donc inefficace, c'est pourquoi cette voie est abandonnée au profit de celle plus classique par les diazotures. Ainsi, différents dérivés *exo-exo* activés sont engagés dans la substitution par l'azoture de sodium (Tableau 12).

Tableau 12 - Essais de substitution de l'isodide activé par l'azoture de sodium



Entrée	- GP	Conditions de substitution	Rdt en 209 (%)	Produit secondaire (Rdt en %)
1	- OMs	204 (1 éq), NaN ₃ (10 éq), DMSO, 125°C, 15 h ^[97]	< 5	 210 *
2	- OTf	203 (1 éq), NaN ₃ (2,1 éq), DMF, 0°C, 3 h	22	 211 (27%)
3	- OTf	203 (1 éq), NaN ₃ (2,1 éq), DMF, T _{amb} , 1 h	12	210 *
4	- OTf	203 (1 éq), NaN ₃ (2,1 éq), CH ₃ COOH (0,2 éq), DMF, T _{amb} , 1 h	13	/
5	- OTf	203 (1 éq), NaN ₃ (2,1 éq), DMF, T _{amb} , 3 h	30	/

* composé obtenu avec une pureté insuffisante pour le caractériser

Entre nos mains, la substitution du mésylate **204** est inefficace, un produit furanique **210** issu de l'élimination étant majoritairement obtenu : les résultats annoncés par De Coster

(56% de rendement en **209**)^[97] ne sont pas reproduits ici. La substitution du triflate **203** est alors envisagée, cas pour lequel Saluzzo^[110] décrivait l'obtention de 26% de diazoture à température ambiante en une heure. Dans notre étude, en une heure à 0°C, la substitution se révèle incomplète (22% de **209** et 27% de **211**, produit issu de la mono-substitution). En réalisant la même réaction à température ambiante pendant 1 h, l'élimination entre en compétition. Une diminution de la basicité du milieu réactionnel afin de limiter la réaction secondaire d'élimination est envisagée (Tableau 12, entrée 4) : l'ajout d'acide n'a cependant aucun effet positif sur le rendement. Finalement, en poussant la durée de réaction à 3 h à température ambiante, le diazoture **209** est obtenu avec un rendement de 30%, en accord avec la littérature.

Pour finir, **193** est obtenu quantitativement après hydrogénation de l'azoture **209** (Pd/C (10%) (0,2 éq mass), MeOH, T_{amb}, 2 jours). Ainsi, malgré les difficultés rencontrées, la diamine *endo-endo* **193** est obtenue en cinq étapes depuis l'isomannide avec un rendement total de 25%.

3. c. Etude préliminaire d'une conversion biocatalysée de l'isosorbide en isoidide

Du fait de la rareté du L-identol dans la nature, l'isoidide n'est pas aussi accessible que l'isosorbide ou l'isomannide. Les producteurs industriels font preuve d'un grand intérêt envers un procédé industriellement viable permettant d'accéder efficacement et à moindre coût à l'isoidide.^{[133]–[135]} Les difficultés rencontrées à l'échelle du laboratoire abondent aussi en ce sens.

La littérature a jusqu'à présent fourni deux stratégies. D'une part, la première visait l'obtention quantitative de L-identol, suivie d'un procédé classique d'hydrogénation et de double déshydratation analogue aux cas du D-sorbitol et D-mannitol (voir la section *Chapitre I.A.2*). Ainsi, l'isomérisation des polyols D-mannitol et D-sorbitol en présence de Ni (à 170°C et P(H₂) = 130 bar) a permis d'obtenir à l'équilibre 50% de sorbitol, 25% de mannitol et 25% d'identol.^[136] Par ailleurs un procédé biologique de réduction du L-sorbose (produit à plusieurs dizaines de milliers de tonnes par an) en L-identol a été décrit par Roquette (Schéma 29) : l'oxydation bactérienne d'un mélange de D-sorbitol et L-identol a conduit à un mélange de L-sorbose et L-identol, facile à purifier par séparation chromatographique sur résines cationiques.^[134] Le recyclage de la fraction riche en L-sorbose a permis d'atteindre un rendement proche de 100% en L-identol, mais la mise en œuvre industrielle de ce procédé reste sûrement peu rentable.

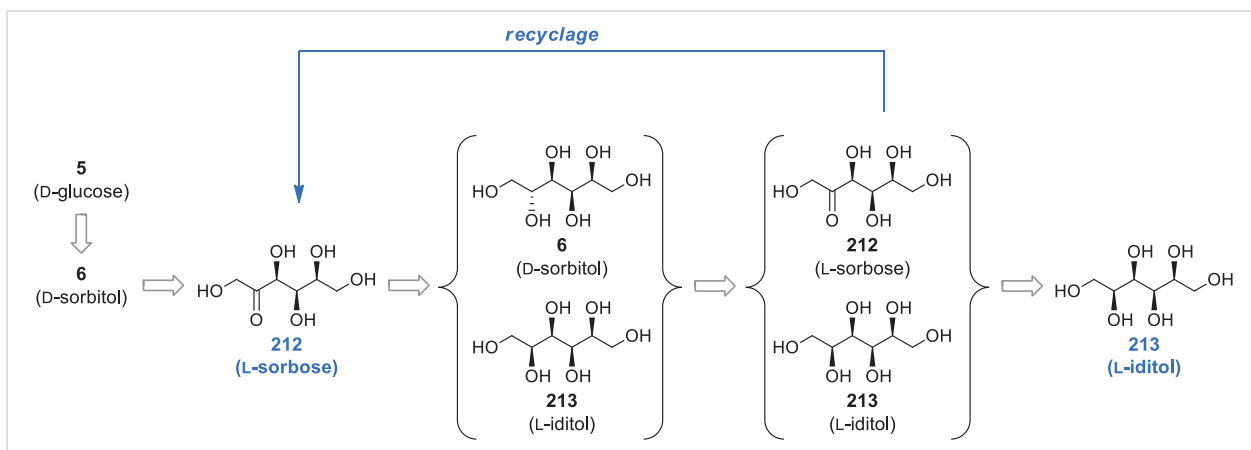


Schéma 29 - Production de L-idoitol 213 à partir de D-glucose 5

D'autre part, une seconde stratégie a consisté en l'obtention directe de l'isoidide. Ainsi, la stéréoinversion de l'isosorbide en catalyse hétérogène a été décrite par Van Es (H_2O pH 8, 220°C , $P(\text{H}_2) = 40 \text{ bar}$, Ru/C (5%)).^{[135],[137]} L'épimérisation a donné à l'équilibre un mélange des trois isohexides dont la composition a été estimée à isosorbide-isomannide-isoidide (40:5:55).

A notre connaissance, la **stéréoinversion biocatalysée de l'isosorbide en isoidide** n'a pas été décrite. Jusqu'à présent, les rares réactions biocatalysées étudiées ont visé la formation d'amines (par action de transaminases) et ont été validées uniquement à l'échelle analytique.^[138] Dans ce contexte, une collaboration est mise en place depuis 2014 avec Bastien Doumèche, maître de conférences spécialisé en enzymologie au sein de l'équipe GEMBAS (Génie Enzymatique, Membrane Biomimétique et Assemblages supramoléculaires - ICBMS). L'objectif de ce projet est d'étudier la formation de l'isoidide à partir de l'isosorbide, *via* deux réactions consécutives d'oxydoréduction catalysées par des enzymes (Schéma 30). Les alcool déshydrogénases (ADHs) catalysent l'oxydation réversible d'un alcool en cétone grâce à la réduction simultanée de leur cofacteur, le nicotinamide adénine dinucléotide (phosphate) (NAD(P)^+ réduit en NAD(P)H).

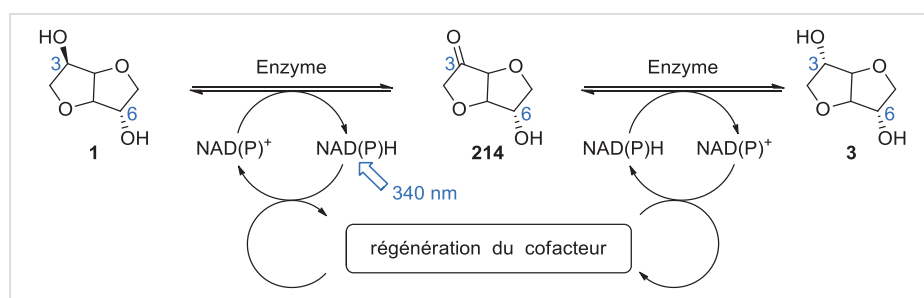


Schéma 30 - Projet de conversion de l'isosorbide par des ADHs

Idéalement, la sélectivité des enzymes conduirait uniquement à la monocétone intermédiaire **214** issue de l'oxydation en C₃. La stéréosélectivité de la deuxième étape est également essentielle pour l'obtention de l'isoidide par inversion globale de la stéréochimie sur ce centre. Plusieurs études récentes établissent que l'oxydation de l'*endo*-hydroxyle de l'isosorbide serait thermodynamiquement favorable, tant du point de vue du calcul théorique (barrière d'énergie de 6,7 kcal.mol⁻¹ pour l'oxydation en position 3 par rapport à 8,9 kcal.mol⁻¹ pour la position 6, d'après Kroutil^[139]) que par l'observation de réactivités enzymatiques (Skerra^[138]).

Pour amorcer ce projet, un criblage d'enzymes est réalisé, mettant en jeu des ADHs de sélectivités différentes potentiellement capables d'oxyder l'isosorbide et/ou l'isomannide en cétone(s). Les tests sont ainsi réalisés en microplaques 96 puits et l'activité est suivie par spectrophotométrie UV-visible : la formation du cofacteur réduit NAD(P)H est détectée à 340 nm. Sur la dizaine d'ADHs testées, deux se révèlent actives, aussi bien avec l'isosorbide que l'isomannide comme substrat. Ces *hits* permettent d'appuyer la validité du projet.

Plusieurs semaines de manipulation au sein de l'équipe GEMBAS m'ont offert une formation initiale en enzymologie et aux diverses méthodes classiquement employées dans ce domaine. Les travaux menés ont permis l'amorce de ce projet collaboratif. Une première optimisation des conditions opératoires a été réalisée (en variant les concentrations, la nature du tampon et du pH,...). Les constantes cinétiques caractéristiques de la réaction ont pu être déterminées. Un système de régénération du cofacteur a été recherché, permettant la réalisation d'un premier essai de *scale-up* (à l'échelle de 400 mg de substrat isohexide). Les moyens de traitement du mélange réactionnel et de son analyse ont alors été étudiés. Comme il ne s'agit pas du sujet principal de cette thèse, les travaux menés ne seront cependant pas plus détaillés ici.

B. Introduction du motif 1,2-diamine

L'intérêt du motif diamine vicinale a été maintes fois décrit en organocatalyse pour les additions-1,4.^[140] Cependant, les dérivés obtenus directement par amination des isohexides sont des dérivés 1,4-diamine (**192**, **199**, **129**, **193**), dont l'implication en catalyse est moins fréquente.^{[141],[142]} Afin de compléter les familles d'organocatalyseurs potentiels précédemment synthétisés, l'introduction d'un motif 1,2-diamine semble donc pertinente.

La stratégie envisagée consiste en un couplage peptidique avec différents acides aminés, suivi de deux étapes interchangeables de déprotection de l'acide aminé et de réduction de l'amide (Schéma 31).

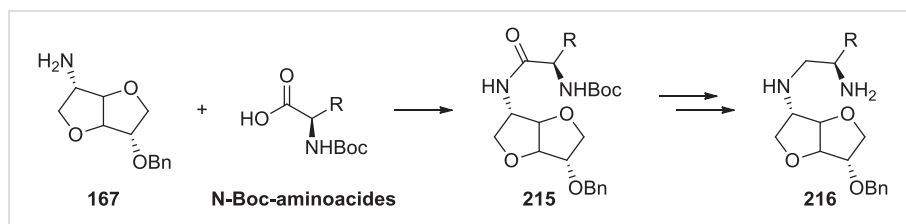


Schéma 31 - Stratégie envisagée pour l'introduction du motif 1,2-diamine

1. Couplage peptidique

1. a. Etat de l'art des synthèses d'amides d'isohexides

La première étape de cette voie de synthèse consiste donc en un couplage peptidique. Or, la littérature ne décrit que de rares exemples de dérivés amides des isohexides. Certaines études ont fait part de l'utilisation d'agents de couplages classiques. En 2005, Muri a décrit l'emploi d'EDC et HOBt pour le couplage entre la diamine *exo-exo* **129** et des acides aminés *N*-Boc-protégés, avec des rendements modérés (Schéma 32a).^[43] De même, ces auteurs se sont intéressés en 2012 à des couplages entre l'*exo*-amine **191** et des β -aminoacides *N*-protégés, en présence de DCC, avec des rendements modérés (Schéma 32b).^[143]

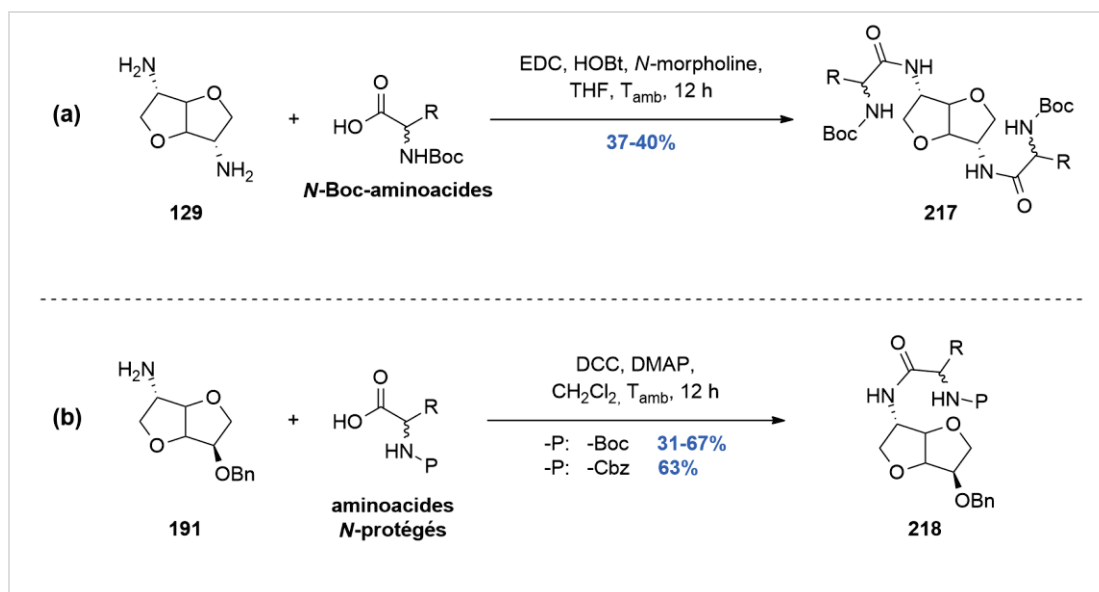


Schéma 32 - Exo-amidation par des agents de couplages classiques (Muri^{[43],[143]})

D'autre part, l'utilisation d'un dérivé carboxylé activé sous forme de chlorure d'acyle a été récemment considérée (Gilmer, 2010)^[132] lors de la condensation de l'*endo*-amine **219** avec le chlorure de benzoyle (Schéma 33).

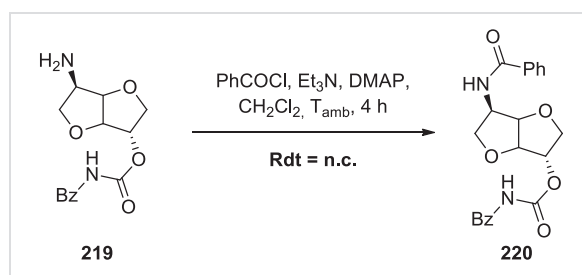


Schéma 33 - Condensation de l'*endo*-amine **219** avec un chlorure d'acyle par Gilmer^[132]

Pour finir, Muri a décrit la formation d'*exo*-amides (composé **222**) par réaction d'ouverture d'une oxazolone **221**.^{[113],[126]} Les amides ont ainsi été obtenus par une réaction d'Erlenmeyer–Plöchl avec des rendements modérés (Schéma 34).

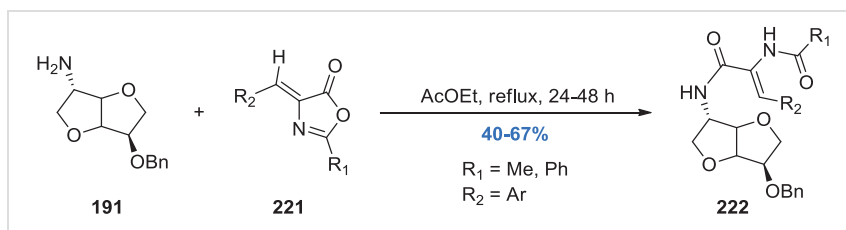


Schéma 34 - Formation d'*exo*-amide par ouverture d'oxazolones (Muri^{[113],[126]})

1. b. Développement de la méthode de couplage par catalyse par l'acide borique

La formation d'amides dérivés d'isohexides étant peu décrite, le développement d'une méthode d'amidation simple et efficace se révèle particulièrement intéressante. Dans le cas des isohexides, les agents de couplages classiquement utilisés (EDC, HOBt par exemple) engendrent un coût élevé, une faible économie d'atomes et des déchets importants (sous-produits). D'autre part, l'amidation *via* un chlorure d'acyle nécessite la préparation du réactif, en général peu stable, avec des réactifs dangereux à grande échelle (SOCl₂, chlorure d'oxalyle, phosgène).

L'activation des acides carboxyliques par des dérivés borés constitue une alternative intéressante. La capacité de l'acide borique et des acides boroniques pour induire l'amidation

directe a été rapportée dès les années 1960^[144] (acide borique, aminoboranes,^[145] $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$,^[146] catechol borane,^[147] $\text{BH}_3 \cdot \text{Et}_3\text{N}$ ^[148]), mais ces dérivés étaient jusque-là utilisés en quantité stœchiométrique. Plus récemment, Yamamoto (1996)^[149] et Tang (2005)^[150] ont décrit les premières applications catalytiques, respectivement pour les acides arylboroniques et pour l'acide borique. Par la suite, de nombreux exemples ont été développés : l'amidation (ou transamidation) avec $\text{B}(\text{OH})_3$ catalytique,^{[151],[152]} avec des esters de borate,^{[153],[154]} des alkylboroniques^[155] ou encore des arylboroniques^{[156]–[158]}. Le mécanisme de catalyse passerait par la formation d'un anhydride mixte **225** entre l'acide borique **223** et l'acide carboxylique **224**,^[150] formant ainsi l'espèce acylante. Sa réaction avec l'amine **226** permettrait la formation de l'amide **227** et la régénération du catalyseur $\text{B}(\text{OH})_3$ (Schéma 35).

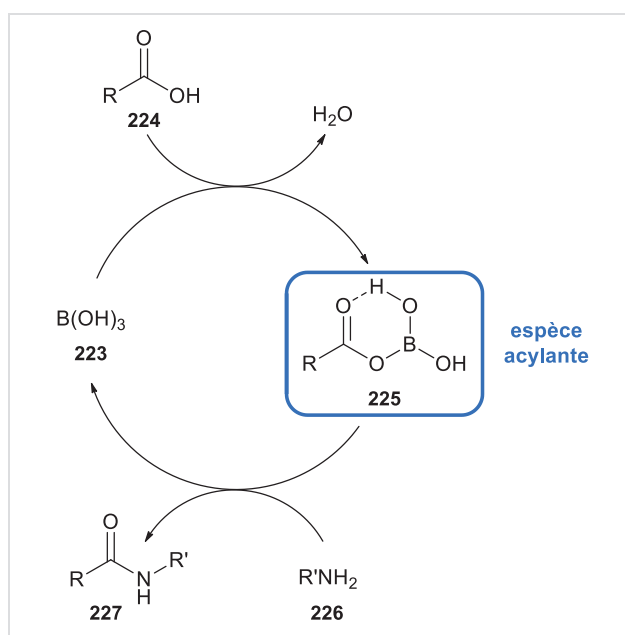
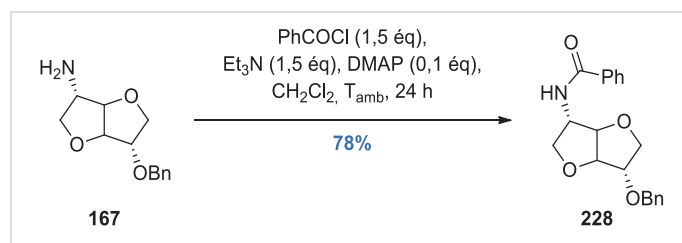


Schéma 35 - Mécanisme proposé pour l'amidation catalysée par l'acide borique

L'amidation catalysée par l'acide borique présente de nombreux avantages par rapport aux méthodes classiquement utilisées. En effet, aucune préparation de réactif n'est nécessaire. Le catalyseur est peu onéreux et commercial, contrairement aux dérivés boroniques synthétisés en laboratoire. La méthode offre une excellente économie d'atome, et l'acide borique est utilisé en quantités catalytiques à l'inverse des agents de couplage. Enfin, cette méthode offre une grande facilité de purification, puisqu'un simple traitement basique permet d'éliminer à la fois l'excès d'acide carboxylique et le catalyseur.

De ce fait, cette méthode est appliquée pour la première fois au squelette isohexide.^[159] L'amino-éther **167** est choisi comme substrat modèle afin d'optimiser la méthode. Il s'agit en

effet d'un dérivé aminé dont la synthèse est maîtrisée à l'échelle multi-grammes. De plus, la position de l'amine en *exo*, présentant un encombrement stérique moindre, et la bonne solubilité de cette amine dans les solvants organiques usuels, en font un bon candidat. Dans un premier temps, l'amide **228** est synthétisé dans des conditions classiques (Schéma 36) afin d'obtenir une référence en RMN et CCM. La RMN ^1H révèle une superposition des protons aromatiques, rendant difficile le suivi réactionnel et l'évaluation de la conversion. Ainsi, dans le cadre de l'optimisation des conditions réactionnelles, l'acide toluïque est préféré à l'acide benzoïque en tant que partenaire réactionnel, la présence du méthyle constituant une « sonde » en RMN ^1H pour estimer la conversion.

Schéma 36 - Synthèse de l'amide **228** comme référence

L'optimisation commence par la variation de la charge catalytique (Tableau 13). Dans les conditions utilisées (toluène à reflux dans un Dean-Stark), aucune conversion n'est observée en l'absence de catalyseur. Le rendement augmente avec la charge catalytique, jusqu'à devenir excellent avec 30 mol% de B(OH)_3 .

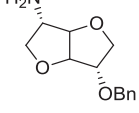
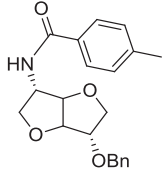
Tableau 13 - Optimisation de la charge catalytique*

Entrée	B(OH)_3 (x mol%)	Durée (h)	Rdt (%)
1	0	72	-
2	10	24	< 10
3	20	24	78
4	30	24	93

* à l'échelle de 100 mg de substrat **167**

L'optimisation se poursuit par l'influence du ratio amine/acide carboxylique. Dans le cas étudié, l'amine étant le composé à plus forte valeur ajoutée, **167** est le réactif limitant. La variation du nombre d'équivalent en acide carboxylique est donc étudiée (Tableau 14). Avec un équivalent d'acide *para*-toluique, le rendement est modeste (49%). L'augmentation de la quantité d'acide toluïque (jusqu'à 1,5 éq) permet d'atteindre 93% de rendement.

Tableau 14 - Optimisation du ratio amine/acide carboxylique*

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>167</p> </div> <div style="margin: 0 20px; text-align: center;"> $\xrightarrow[\text{toluène, reflux, Dean-Stark}]{\text{acide } p\text{-toluique (x éq), B(OH)}_3 \text{ (30 mol\%)}}$ </div> <div style="text-align: center;">  <p>229</p> </div> </div>			
Entrée	acide <i>p</i> -toluique (x éq)	Durée (h)	Rdt (%)
1	1.0	48	49
2	1.2	48	75
3	1.5	48	93

* à l'échelle de 100 mg de substrat **167**

Concernant le choix du solvant, le toluène, classiquement utilisé pour cette réaction, donne un excellent rendement pour le substrat amino-éther **167**. L'emploi du xylène n'amène aucune amélioration. Par ailleurs, le déplacement d'équilibre (en éliminant l'eau au fur et à mesure de sa formation) est mis à l'étude. En effet, l'échelle doit être prise en compte dans le choix du Dean-Stark, appareil conçu sur mesure dans le cas décrit ici (5 mL de solvant). L'utilisation d'agents desséchants est envisagée comme alternative au Dean-Stark. En présence de tamis moléculaire de 4 Å activé ou bien du sulfate de sodium anhydre, aucune trace d'amide n'est détectée. En présence de sulfate de magnésium anhydre, la formation d'amide est observée avec des rendements équivalents au Dean-Stark, mais cette méthode révèle à long terme un important manque de reproductibilité. Ce phénomène reste incompris, aucun changement n'ayant permis de reproduire les bons résultats initialement obtenus (solvant, distillation, broyage et séchage du MgSO_4 , tube scellé). Ainsi, l'ensemble de l'étude, initialement menée avec le sulfate de magnésium, est recommencée avec un Dean-Stark afin de s'assurer de la bonne reproductibilité des expériences.

Pour finir, la méthode de purification est également optimisée : un simple lavage basique avec une solution saturée en NaHCO_3 permet l'élimination de l'excès d'acide carboxylique et de catalyseur. Dans la majorité des cas décrits par la suite, la conversion de

l'amine étant complète, les bruts réactionnels sont d'une pureté suffisante en RMN ^1H après de simples lavages et ne nécessitent pas de purification supplémentaire. Cependant, les résultats indiqués dans les tableaux suivants (Tableau 15, Tableau 16 et Tableau 17) correspondent toujours à des rendements isolés après purification par chromatographie sur colonne afin de pouvoir analyser des efficacités de même type.

1. c. Variation des acides carboxyliques et acides aminés couplés

Dans un premier temps, l'application de cette méthode est étendue à une série d'acides carboxyliques aromatiques et aliphatiques (Tableau 15), avec des rendements bons à excellents (76-96%). Les conditions précédemment optimisées sont ainsi transposées avec succès à des dérivés benzoïques *para*, *méta* et *ortho* substitués, avec 93% de rendement pour **229**, 88% pour **230** et 82% pour **231**). La méthode se révèle compatible avec de nombreuses fonctions chimiques. La présence d'halogènes en position aromatique n'induit pas de chute significative du rendement (88% pour **232**, 87% pour **233**, 94% pour **234**). Le couplage reste efficace avec des substituants électrodonneurs faibles, comme le groupe méthyle, ou électroattracteurs forts, comme le groupement nitro pour **235** (76% de rendement). L'amidation s'opère aussi avec des composés hétéroaromatiques (77% de rendement pour le dérivé indole **236**) et des acides conjugués (85% de rendement pour le dérivé cinnamique **239**). La procédure est étendue efficacement aux acides carboxyliques aliphatiques, révélant ainsi la robustesse du protocole : les couplages avec les acides butyrique, isobutyrique et isovalérique donnent d'excellents rendements (86-96%). Les résultats restent très bons avec les acides présentant un fort encombrement stérique, comme l'acide cyclohexanecarboxylique (**244**, 92%) et 4-phénylbutyrique (**245**, 90%).

Tableau 15 - Application de la méthode à divers acides carboxyliques aromatiques et aliphatiques ^{**a}

167 228-245

Entrée	-COR	Amide	Rdt (%)	Entrée	-COR	Amide	Rdt (%)
1		228	85	11		-	-
2		229	93	12		238	17
3		230	88	13		-	-
4		231	82	14		239	85
5		232	88	15		240	'39' ^{*b}
6		233	87	16		241	86
7		234	94	17		242	96
8		235	76	18		243	89
9		236	77	19		244	92
10		237	'27' ^{*b}	20		245	90

^{**a} à l'échelle de 100 mg de substrat 167

^{*b} amides obtenus avec un degré de pureté insuffisant pour être caractérisés

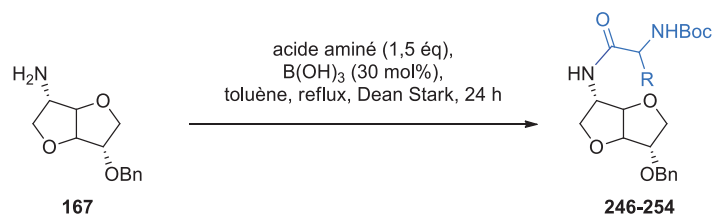
Cependant, certaines limites de cette méthode sont atteintes, notamment dans le cas des acides fonctionnalisés avec des groupements fortement électrodonneurs (-OH, -OBn, -NH₂) : l'amide est alors présent à l'état de traces après 48 h. L'application aux dérivés hétéroaromatiques n'est pas toujours efficace, notamment dans le cas de l'acide isonicotinique : l'amide **237** est alors formé avec une conversion incomplète au sein d'un mélange complexe, impossible à purifier. Pour finir, le cas anecdotique de l'acide acrylique

mène à un rendement modéré en **240**, qui s'expliquerait par un phénomène classique de polymérisation.

Dans un second temps, la méthode de couplage est étendue à divers acides aminés. Pour rappel, le but initial est de coupler des dérivés isohexides aminés avec des acides aminés pour introduire, après réduction, un motif 1,2-diamine. L'amino-éther **167** reste ici le substrat de référence, et les conditions précédemment optimisées sont extrapolées au cas des acides aminés. Le couplage avec la glycine confirme la nécessité de protéger l'amine primaire de l'acide aminé (Tableau 16, entrées 1 et 2). Le choix du groupement protecteur s'est arrêté sur le Boc : en effet, le groupement *N*-Boc est orthogonal à l'éther benzylique, ce qui permettrait de déprotéger uniquement l'amine après couplage. De plus, les acides aminés *N*-Boc-protégés sont commerciaux, à des prix raisonnables.

Le couplage de la *N*-Boc-proline est ainsi réalisé avec un rendement excellent (**247**, 85%). La méthode reste efficace pour la glycine (**246**, 71%), la L-leucine (**248**, 69%), la L-phénylalanine (**249**, 72%) et les D- et L-sérines (**250**, 67% et **251**, 64%). Malheureusement, le couplage avec les D- et L-valines offrent un rendement modeste (**252**, 34% et **253**, 38%), et le produit de couplage avec la L-asparagine **254** est difficile à isoler.

Une étude attentive des RMN ^{13}C permet d'écarter un potentiel phénomène d'épimérisation. Aucune preuve d'épimérisation n'a été observée, à l'exception du cas de la sérine (Tableau 16, entrées 6 et 7) où le signal en RMN ^{13}C de **250** et **251** est dédoublé, et l'épimérisation est évaluée à 10%.

Tableau 16 - Couplage avec divers acides aminés ^{*a}

Entrée	Acide aminé	Amide	Rdt (%)	Entrée	Acide aminé	Amide	Rdt (%)
1	glycine	-	-	6	N-Boc-D-sérine		67
2	N-Boc-glycine		71	7	N-Boc-L-sérine		64
3	N-Boc-L-proline		85	8	N-Boc-L-valine		34
4	N-Boc-L-leucine		69	9	N-Boc-D-valine		38
5	N-Boc-L-phénylalanine		72	10	N-Boc-L-asparagine		« 26 » ^{*b}

^{*a} à l'échelle de 100 mg de substrat **167**^{*b} amide obtenu avec un degré de pureté insuffisant pour être caractérisé

1. d. Variation du squelette isohexide

Enfin, une variation du squelette isohexide permet d'évaluer l'étendue du champ d'applications de l'amidation catalysée à l'acide borique.

Tableau 17 - Variation de la nature du squelette isohexide

acide *p*-toluïque (1,5 éq / fonction amine),
B(OH)₃ (30 mol% / fonction amine),
toluène, reflux, Dean Stark, 24 h

Entrée	Amine	Amide	Rdt (%)	Entrée	Amine	Amide	Rdt (%)
1	167		93	6	129		< 5
		229		7	129		67 *
						258	
2	191		80	8	192		24 *
		255				259	
3	190		61	9		-	-
		256			168		
4	178		-	10		-	-
5	178	257	< 6 *		171		

* solvant = xylène

Pour les dérivés *exo*-aminés (Tableau 17, entrées 1, 2, 3 et 6), la méthode s'applique avec des rendements convenables. Le couplage avec la diamine **129** s'avère plus délicat : divers solvants de réactions sont testés, menant à une très faible conversion (toluène, méthyl-THF, acétonitrile, dioxane, cyclopentylméthyléther) ou à une complète dégradation (mésitylène). Finalement, le xylène, solvant à température d'ébullition plus élevée que le toluène, permet d'obtenir **258** avec un bon rendement (67%). Malheureusement, les substrats amino-alcool **168** et amine secondaire **171** ne subissent aucune conversion.

Finalement, la méthode n'est pas efficace pour les dérivés *endo*-aminés (Tableau 17, entrées 4, 5 et 8), y compris dans le xylène. Une justification probable serait la diminution de

la réactivité due à la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'amine primaire et l'oxygène endocyclique.

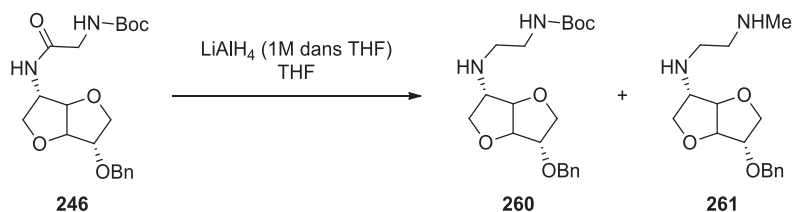
Pour conclure, cette méthode d'amidation catalysée par l'acide borique est optimisée afin d'obtenir efficacement les produits de couplage sur différentes amines dérivées d'isohexides. Sa facilité réside en l'absence de préparation des dérivés carboxylés et la simplicité de purification. Ainsi, une large variété d'acides carboxyliques (aromatiques et aliphatiques) et d'acides aminés (souvent commerciaux) peuvent être couplés. Les 28 amides formés, encore non décrits à notre connaissance, enrichissent la chimiothèque autour des noyaux isohexides. En outre, cette méthode offre la possibilité de s'ouvrir à d'autres dérivés carbonylés (amides,^[152] sulfonamides).

2. Réduction et déprotection

Après le couplage avec des acides aminés, la suite de la synthèse consiste en la déprotection et la réduction, afin d'obtenir le motif 1,2-diamine. Pour commencer, une mise au point méthodologique est envisagée sur le dérivé glycineamide **246** avant de transposer la méthode aux autres amides. Le dérivé glycineamide **246** constitue un cas simple, obtenu avec un bon rendement à partir d'un acide aminé peu substitué. Un enchaînement classique est donc envisagé, débutant par la réduction de l'amide suivie de la déprotection du *N*-Boc.

Le tétrahydruroaluminate de lithium est choisi comme agent réducteur. Si la réduction de **246** par LiAlH_4 à température ambiante donne des conversions partielles, une augmentation de la température mène majoritairement au produit secondaire **261**. Par manque de temps pour l'optimisation, et malgré des résultats modérés (57% de rendement), les conditions décrites à température ambiante sont retenues (Tableau 18, entrée 2).

Tableau 18 - Réduction du dérivé glycinamide 246



Entrée	Conditions	Rdt en 260 (%)	Produit secondaire (Rdt)
1	LiAlH ₄ (2 éq), T _{amb} , 26 h	27 *	-
2	LiAlH ₄ (3 éq), T _{amb} , 38 h	57 *	-
3	LiAlH ₄ (3 éq), reflux, 15 h	15	261 (54%)

* conversion incomplète

Pour finir, l'étape d'hydrolyse par l'acide chlorhydrique permet d'obtenir quantitativement la diamine vicinale **262** (Schéma 37).

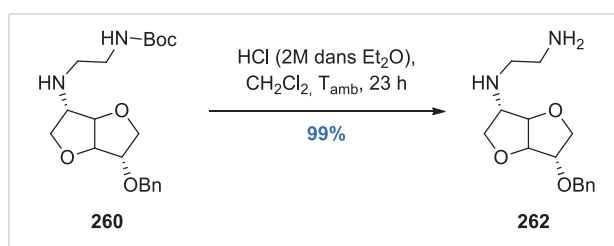


Schéma 37 - Hydrolyse du Boc pour l'obtention de la diamine 262

Ces conditions testées sur le dérivé glycinamide sont ensuite transposées au dérivé L-leucinamide **248**. La réduction au LiAlH₄ à température ambiante mène encore une fois à une conversion incomplète, y compris en augmentant le nombre d'équivalents d'hydrure ou bien en concentrant le milieu réactionnel (Tableau 19, entrées 1-3). De même, le produit secondaire **264** est obtenu par chauffage (à reflux du THF). Les rendements observés ici sont plus faibles qu'avec le dérivé glycinamide. Ces conditions ne menant à aucune dégradation, la fraction de **248** n'ayant pas réagi peut être recyclée dans un autre lot de réduction. Mais, par manque de temps, ces conditions non optimales (Tableau 19, entrée 3) sont conservées afin d'obtenir rapidement la diamine correspondante **265** en quantité suffisante pour tester le composé final comme organocatalyseur.

Tableau 19 - Réduction du dérivé L-leucinamide 248

248 $\xrightarrow[\text{THF}]{\text{LiAlH}_4 \text{ (1M dans THF)}}$ 263 + 264

Entrée	Conditions	Rdt en 263 (%)	Produit secondaire (Rdt en %)
1	LiAlH ₄ (3 éq), T _{amb} , 24 h + LiAlH ₄ (2 éq), T _{amb} , 24 h <i>C_{tot} = 0,04 M</i>	25*	-
2	LiAlH ₄ (5 éq), T _{amb} , 24 h <i>C_{tot} = 0,04 M</i>	24*	-
3	LiAlH ₄ (5 éq), T _{amb} , 24 h <i>C_{tot} = 0,07 M</i>	25*	-
4	LiAlH ₄ (3 éq), reflux, 15 h	< 5	264 (54%)

* conversion incomplète

Pour finir, la déprotection de **263** par l'acide chlorhydrique permet d'obtenir quantitativement la diamine vicinale **265** (Schéma 38a). De plus, la déprotection directe de **248** est envisagée afin d'obtenir l'amino-amide **266** avec un excellent rendement (Schéma 38b).

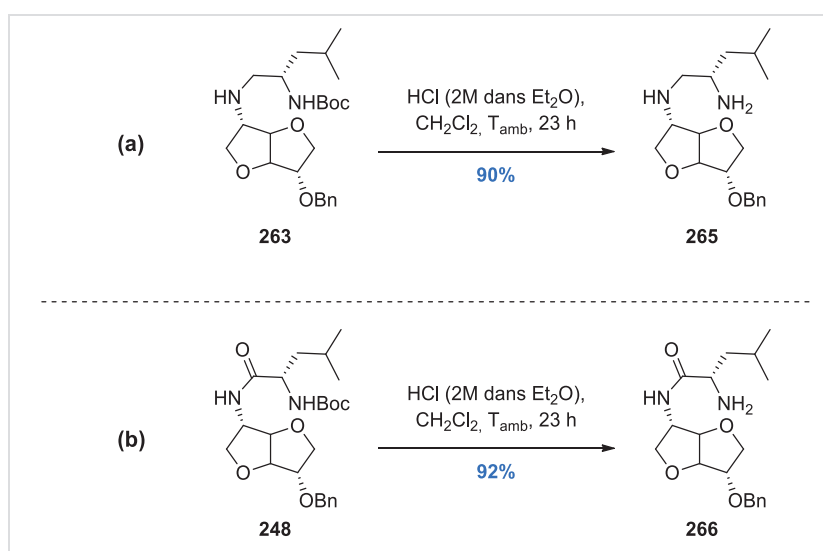
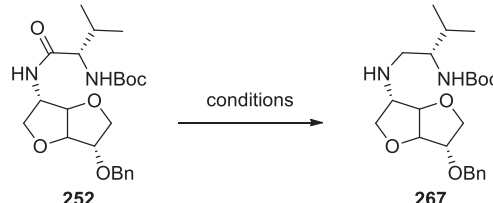


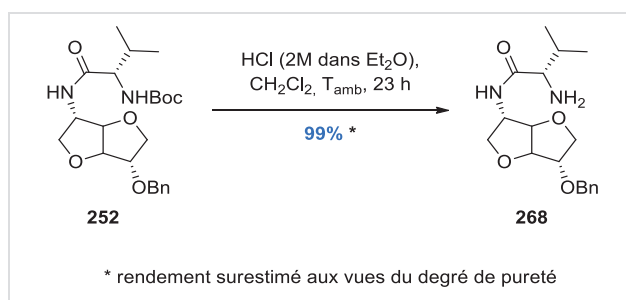
Schéma 38 - Déprotection des dérivés de la L-leucine 263 et 248

Pour le cas du dérivé L-valinamide **252**, les conditions de réduction précédemment utilisées sont peu efficaces (9%). L'emploi d'un autre réducteur s'avère peu concluant : aucune amélioration de rendement n'est observée en présence de Red-Al® à température ambiante^[160] et le chauffage entraîne la dégradation (Tableau 20, entrées 2 et 3). Au vu de ces très faibles rendements, le produit **267** n'est pas engagé dans l'étape suivante de déprotection.

Tableau 20 - Essais de réduction du dérivé L-valinamide **252**

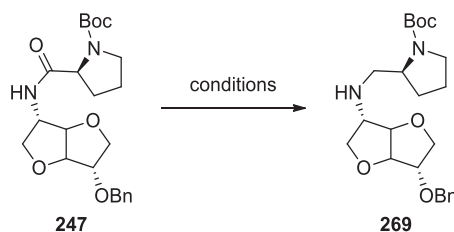
			
Entrée	Conditions	Rdt (%)	Commentaires
1	LiAlH ₄ (5 éq), THF, T _{amb} , 24 h	9	conversion incomplète
2	Red-Al® (5 éq), THF-Toluène (1:2), 0°C, 16 h	9	conversion incomplète
3	Red-Al® (5 éq), THF-Toluène (1:2), 50°C, 16 h	-	dégradation

Comme précédemment, la déprotection directe du dérivé L-valinamide **252** est envisagée : en présence de HCl dans l'éther, la déprotection affiche une conversion complète, mais avec des difficultés pour obtenir l'amino-amide **268** à un degré de pureté satisfaisant, y compris après purification par chromatographie sur colonne (Schéma 39).

Schéma 39 - Déprotection directe du dérivé L-valinamide **252**

Pour finir, le cas du dérivé L-prolinamide **247** est étudié. Une première étape de réduction est envisagée (Tableau 21). Les différents réducteurs testés (LiAlH₄ et BH₃.THF) ne permettent pas d'obtenir **269**.

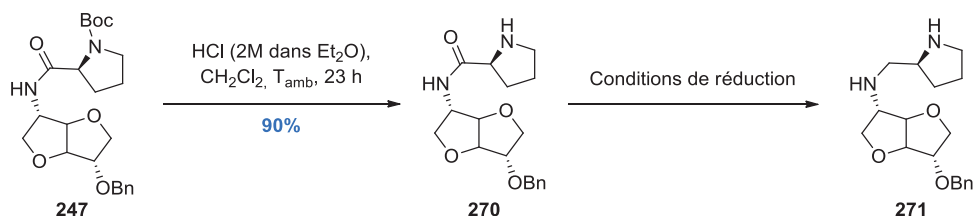
Tableau 21 - Essais de réduction du dérivé L-prolinamide 247



Entrée	Conditions	Rdt (%)	Commentaires
1	LiAlH ₄ (3 éq), THF, T _{amb} , 30 h	-	dégradation
2	BH ₃ .THF (2 éq), THF, T _{amb} , 19 h	-	pas de conversion
3	BH ₃ .THF (2 éq), THF, 50°C, 19 h	-	pas de conversion

Une étude rapide de la littérature met en évidence de nombreux exemples où la réduction est envisagée après déprotection du Boc.^[161] Un essai est donc effectué en inversant l'ordre des étapes. Ainsi, la déprotection de la prolinamide **247** en présence d'acide chlorhydrique prouve son efficacité avec 90% de rendement. L'amide déprotégé **270** est ensuite engagé dans différentes conditions de réduction (Tableau 22).

Tableau 22 - Essais de réduction du dérivé prolinamide 270



Entrée	Conditions	Commentaires
1	LiAlH ₄ (1M dans THF) (3 éq), THF, T _{amb} , 24 h (C _{tot} = 0.04 M)	pas de conversion
2	LiAlH ₄ (1M dans THF) (3 éq), THF, T _{amb} , 24 h (C _{tot} = 0.33 M)	conversion incomplète ; dégradation
3	LiAlH ₄ (1M dans THF) (3 éq), THF, reflux, 6 h	dégradation
4	LiAlH ₄ (1M dans THF) (3 éq), TiCl ₄ (1 éq), THF, T _{amb} , 23 h	conversion incomplète ; dégradation
5	LiAlH ₄ (3 éq), THF, T _{amb} , 24 h (C _{tot} = 1 M)	conversion incomplète ; dégradation

En présence d'une solution de LiAlH₄, aucune conversion n'est observée, y compris en variant la concentration (Tableau 22, entrées 1 et 2) ou en chauffant à reflux (entrée 3).

L'activation par un acide de Lewis (TiCl_4 , Tableau 22, entrée 4) n'est pas concluante. Finalement, le remplacement de la solution de LiAlH_4 par l'hydrure solide, à plus haute concentration, n'apporte aucune amélioration (Tableau 22, entrée 5). Par manque de temps, cette voie est donc abandonnée.

Pour conclure, le couplage peptidique avec des acides aminés donne accès ici à une série de trois amino-amides et quatre 1,2-diamines (Schéma 40). Au sein de ces deux familles, aucun composé n'est encore décrit à notre connaissance. L'étape de déprotection du *N*-Boc se révèle efficace dans tous les cas, alors que l'étape de réduction de l'amide engendre plus de difficultés. Par manque de temps, les étapes de réduction ne sont pas optimisées, mais permettent tout de même d'obtenir des quantités suffisantes afin d'effectuer un premier criblage de ces diamines vicinales comme potentiels organocatalyseurs.

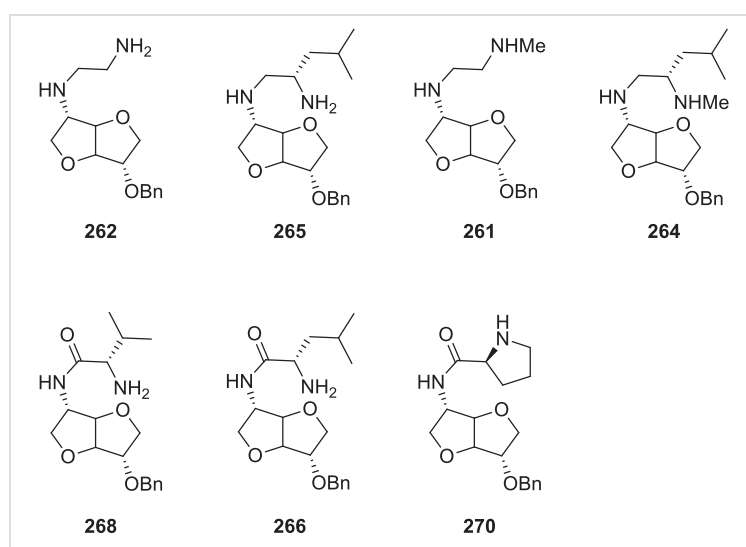


Schéma 40 - Bilan des dérivés diamines vicinales et amino-amides issus des couplages peptidiques

Chapitre III. Évaluation des dérivés aminés comme catalyseurs

A. Synthèse asymétrique de la warfarine

1. Etat de l'art

Afin de tester les organocatalyseurs potentiels précédemment synthétisés, la synthèse de la warfarine **136** est choisie comme réaction modèle. Cette réaction cible s'intègre dans l'une des thématiques de l'équipe utilisant le noyau 4-hydroxycoumarine dans le développement de nouvelles molécules bioactives (CIFRE Adrien Montagut 2011-2014). La warfarine **136** est un antagoniste de la vitamine K qui inhibe la réductase de l'époxyde de vitamine K, une enzyme clé dans la synthèse de protéines à l'origine de la coagulation sanguine. La Coumadin[®], un sel de sodium de la warfarine, est l'un des anticoagulants les plus prescrits au monde contre la thrombose.

La warfarine **136** a longtemps été utilisée sous forme de racémate. Or la (*S*)-warfarine a été décrite comme cinq fois plus active que la (*R*)-warfarine, cette dernière possédant un temps de demi-vie deux fois plus long. La prescription du mélange racémique a engendré des difficultés pour maintenir une dose constante ou des doses fortes, à l'origine d'un risque d'hémorragie du patient. Avec un composé optiquement pur, le problème de dosage serait diminué et les interactions entre médicaments limitées. De plus, les patients affaiblis pourraient être traités exclusivement avec l'isomère (*R*)-**136**, pour un traitement plus doux. La synthèse énantiosélective de la warfarine a donc suscité un intérêt particulier.

En 1996, Demir *et al.* ont décrit une stratégie impliquant des énamines **273** (dérivées de la 4-hydroxycoumarine **134**) comme auxiliaires chiraux (Schéma 41).^[162] La warfarine **136** a été obtenue par addition de Michael entre la benzylidèneacétone **135** et différents auxiliaires **273**, avec des rendements allant de 22 à 71% et des excès énantiomériques modestes (17-68%).

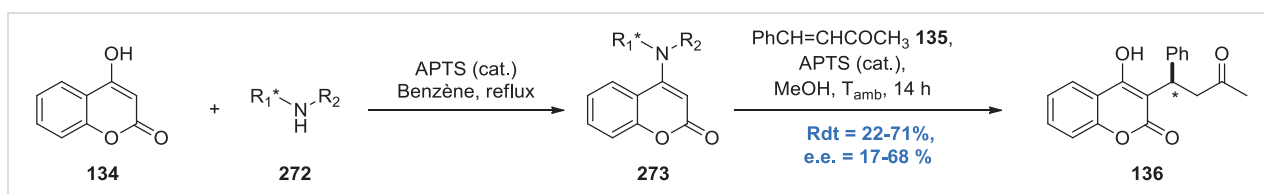


Schéma 41 - Synthèse énantiosélective de la warfarine par des auxiliaires chiraux^[162]

La même année, Robinson *et al.* (chez DuPont Merck Pharmaceutical Company)^{[163],[164]} ont obtenu la warfarine **136** énantiopure par oxydoréduction (Schéma 42) :

le racémique de la warfarine a été engagé dans une oxydation catalysée au cuivre (I), suivie d'une hydrogénation asymétrique de **274** catalysée au rhodium avec un ligand phosphine chiral (Schéma 42) : (*S*)-**136** a été obtenue en présence de (*R,R*)-Et-DuPhos avec 96% de rendement et 83% d'excès énantiomérique, alors que le ligand (*S,S*)-Et-DuPhos a donné l'isomère (*R*)-**136** avec d'aussi bons résultats. Plus récemment, la même stratégie a été employée par Sodeoka avec un catalyseur au palladium et un ligand (*R*)-BINAP, offrant des résultats comparables (96% de rendement et 96% d'excès énantiomérique).^[165]

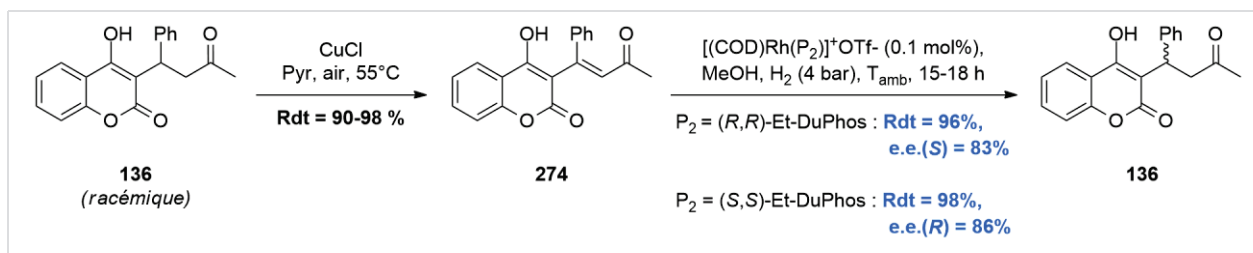


Schéma 42 - Obtention de la warfarine énantiopure par oxydoréduction^[163]

Enfin, Cravotto *et al.* ont décrit une réaction tandem Knoevenagel/hétéro-Diels-Alder. L'énone de type *ortho*-quinone méthide, obtenue par une condensation de Knoevenagel de la 4-hydroxycoumarine **134** et du benzaldéhyde **275**, a été engagée dans une cycloaddition où le diénophile **276** a joué le rôle d'auxiliaire chiral (Schéma 43).^[166] Les meilleurs résultats ont été obtenus avec un dérivé du (-)-menthol comme auxiliaire chiral, avec un rendement global de 61% et un excès énantiomérique de 76% après hydrolyse.

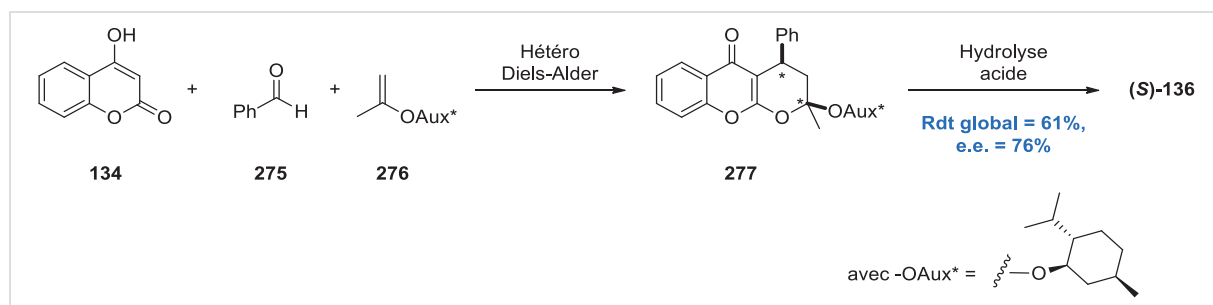


Schéma 43 - Stratégie de synthèse énantiosélective de la warfarine par réaction tandem Knoevenagel/Hétéro-Diels-Alder^[166]

Enfin, une synthèse biocatalysée de la warfarine **136** a été décrite, en engageant des lipases de pancréas porcin comme catalyseurs enzymatiques en milieu DMSO-eau, avec un rendement de 87% et un excès modeste de 22%.^[167]

En ce qui concerne l'organocatalyse, la littérature a fourni divers exemples d'organocatalyseurs aminés pour la synthèse asymétrique de la warfarine **136**, obtenue en une étape par addition de Michael de la 4-hydroxycoumarine **134** sur la benzalacétone **135** (Figure 22).

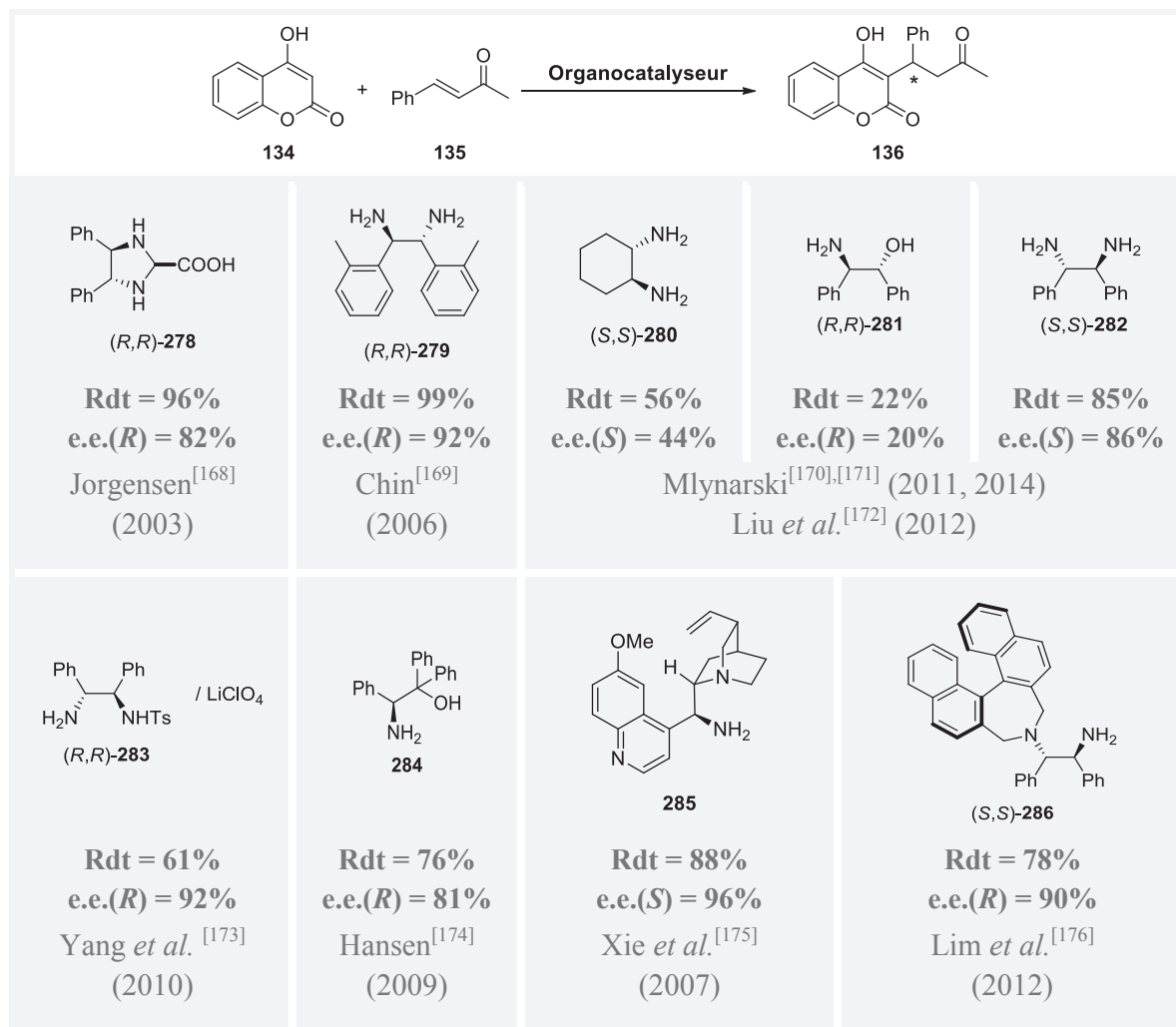


Figure 22 - Organocatalyseurs de type amines / diamines pour la synthèse asymétrique de la warfarine

En 2003, les travaux pionniers de l'équipe de Jorgensen^[168] ont décrit pour la première fois cette synthèse de **136** en une étape, catalysée par des imidazolidines : les meilleurs résultats ont été obtenus pour **278** avec 96% de rendement et 82% d'excès énantiomérique. D'après l'équipe de Chin, les imidazolidines de Jorgensen seraient en fait des pré-catalyseurs (Schéma 44) : **134** réagirait avec **278** (et plus particulièrement l'acide glyoxylique libéré provenant de **278**) pour donner un dimère de coumarine **287** et la 1,2-diamine primaire **282**, constituant ainsi l'espèce responsable de la catalyse (Schéma 44).^[169] De plus, selon les auteurs, la formation d'une diimine **288** avec la benzalacétone **135** serait à l'origine de l'induction. Une amélioration de la stéréosélectivité pourrait être observée lors d'un meilleur

recouvrement des imines, c'est-à-dire avec un angle diédral le plus petit possible. Pour le cas de la diphényléthylènediamine (*R,R*)-**279**, les faces Si se faisant face et les faces Ré étant exposées, l'attaque nucléophile favoriserait la formation de (*R*)-**136** (résultat observé avec 99% de rendement et 92% d'excès énantiomérique).

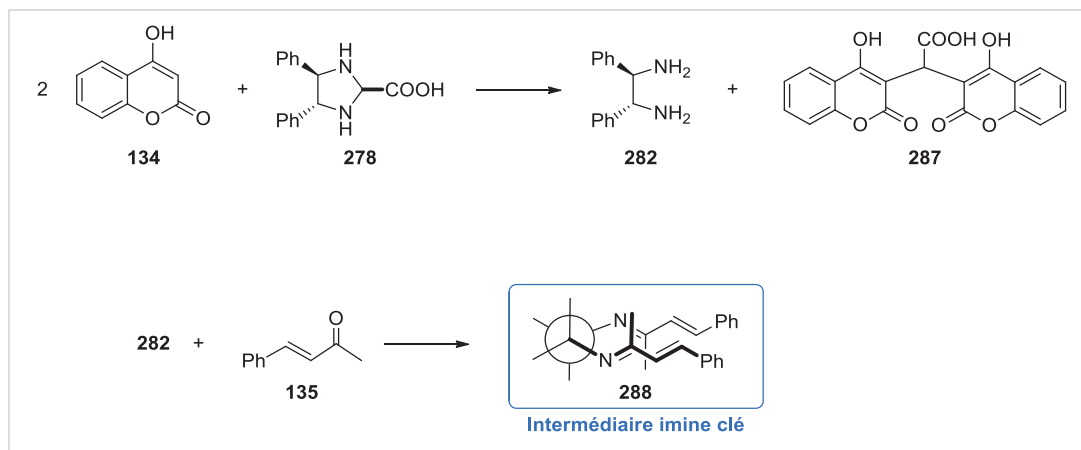


Schéma 44 - Formation de l'espèce catalytique **282** à partir des imidazolidines de Jorgensen

Les catalyseurs diamines ou amino-alcools proposés par Mlynarski,^{[170],[171]} présentant un squelette diphényléthylènediamine ou cyclohexyldiamine, ont démontré une induction asymétrique. La cyclohexyldiamine **280** a notamment permis d'obtenir 56% de rendement et 44% d'excès énantiomérique. Par ailleurs, en 2012, Liu *et al.* ont décrit l'effet positif de l'ajout de quantité catalytique d'acide (PhCOOH, TFA, AcOH) lors de l'utilisation de l'amino-alcool **281** (pour une application élargie à des énonés cycliques).^[172] Ces résultats permettent d'envisager une induction par les amines simples dérivées d'isohexides de première génération préparés au laboratoire. L'utilisation de diamines vicinales similaires par Yang *et al.* a révélé un effet positif de l'ajout d'un acide de Lewis : le système catalytique combinant le dérivé diphényléthylènediamine **283** et le perchlorate de lithium (LiClO₄) a ainsi amélioré les résultats par rapport à l'emploi de l'amine **283** seule (de 47% à 61% de rendement, de 84% à 92% d'excès énantiomérique).^[173] Par ailleurs, l'amino-alcool **284** dérivé de la phénylglycine,^[174] la diamine **285** dérivée de la quinine^[175] et le dérivé binaphthyl (diamine primaire-tertiaire **286**)^[176] ont donné de bons rendements (76-88%) et de très bons excès énantiomériques (81-96%).

Quelques exemples d'organocatalyseurs recyclables ont aussi été décrits dans la littérature (Figure 23). La diamine couplée à un groupement ionique **289** a notamment pu être recyclée cinq fois sans pertes d'activité (96% de rendement et 80% d'excès énantiomérique).^{[177],[178]} En outre, des diamines supportées sur *Metal Organic Framework*^[179]

ont révélé une amélioration des excès énantiomériques (dans leurs conditions opératoires) par rapport aux catalyseurs diphényléthylènediamines libres, le substrat étant immobilisé dans les pores. Les meilleurs résultats ont été obtenus pour **290**, avec 94% de rendement et 83% d'excès énantiomérique

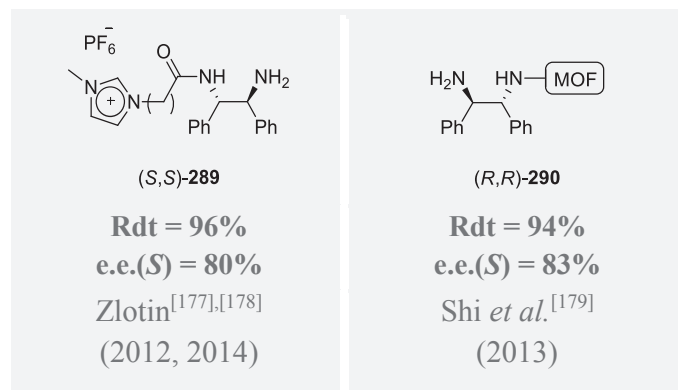


Figure 23 - Organocatalyseurs recyclables pour la synthèse de la warfarine

Par ailleurs, la littérature a fourni quelques exemples d'organocatalyseurs bifonctionnels, décrivant globalement de meilleurs résultats concernant l'induction asymétrique (Figure 24). Les structures révèlent un même noyau commun aux catalyseurs décrits dans la Figure 22 (noyaux cyclohexyldiamine, phényldiamine ou diphényléthylènediamine), dont l'une des fonctions amines a été fonctionnalisée en amide, urée, thiourée, imine ou phosphinamide.

Dans ce cas les deux substrats seraient activés, l'énone **135** sous forme d'iminium et la 4-hydroxycoumarine **134** par liaisons hydrogène. Des bisprolinamides (**291**)^[180] des diphényléthylènediamine couplées à une thiourée (**292**)^[181] ou à une phosphinamide (**293**)^[182] ont ainsi donné d'excellents rendements (97-99%) et de très bons excès énantiomériques (83-95%). Pour des applications d'additions de Michael élargies, des amino-imines (comme le dérivé hydroxyquinoline **294**, sur des énonnes cycliques)^[183] ou encore des dérivés amino-thiourées et amino-squaramides inspirés des catalyseurs de Maruoka (respectivement **295** et **296**, sur des α -cétoesters β,γ -insaturés)^[184] ont offert de bons résultats, avec 86-94% de rendements et 81-95% d'excès énantiomériques.

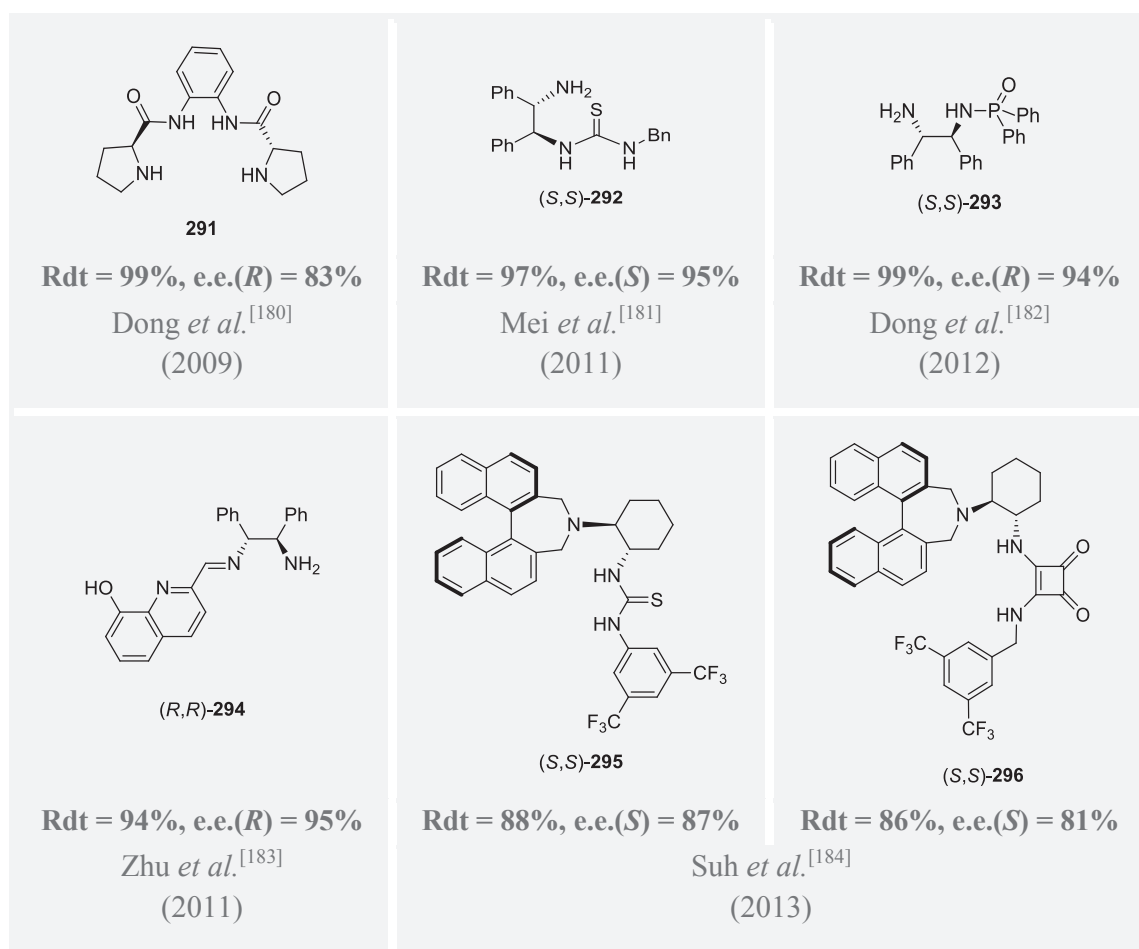


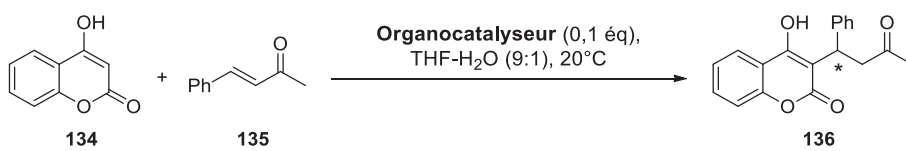

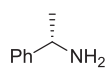
Figure 24 - Organocatalyseurs bifonctionnels pour la synthèse de la warfarine

2. Criblage de catalyseurs pour la synthèse de la warfarine

2. a. Optimisation des conditions d'analyse et de synthèse

Avant de procéder au criblage des catalyseurs potentiels précédemment synthétisés, l'étude débute par une rapide optimisation des conditions de synthèse et d'analyse. Tout d'abord, un racémique de la warfarine est synthétisé en présence de la benzylamine (Tableau 23, entrée 1). Des conditions décrites dans la littérature^[170] mettant en jeu la α -méthylbenzylamine comme organocatalyseur sont aussi reproduites (Tableau 23, entrée 2).

Tableau 23 - Reproduction de conditions de la littérature

				
Entrée	Catalyseur (éq)	Durée (h)	Rdt (%)	e.e. (%) *
1	 (0.1)	48	35	0
2	 (0.1)	24	16	24 (<i>R</i>)

* e.e. déterminés par HPLC chirale

Le degré de pureté est évalué par RMN ^1H dans le CDCl_3 . Le spectre est complexe, du fait d'un équilibre rapide entre la forme cétone **136** et la forme hémicétale **297** de la warfarine (Schéma 45). La forme cétone offre un seul centre asymétrique donc un signal relativement simple, alors que la présence de deux centres asymétriques dans la forme hémicétal engendre la formation de diastéréoisomères et donc le dédoublement du signal. Les éventuelles traces de benzalacétone **135** sont détectées grâce au signal du proton éthylénique, sortant dans une zone dégagée du spectre de la warfarine (Annexe 3).

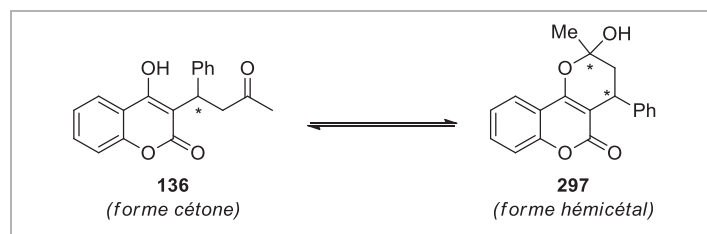


Schéma 45 - Equilibre entre forme cétone 138 et hémicétale 297

Les excès énantiomériques sont déterminés par HPLC chirale : colonne Lux Cellulose-1 (25 cm), éluant hexane-isopropanol- HCOOH (60:40:0,1), débit de 1 mL/min. Les échantillons sont préparés dans un mélange hexane - isopropanol (9:1), suffisamment polaire pour tout solubiliser, sans trop impacter l'élution des composés sur la colonne. Pour le choix de la température, le facteur clé à considérer est la séparation des énantiomères (*R*)-warfarine, (*S*)-warfarine et des réactifs de départ. Avec une température de colonne de 22°C , la benzalacétone et le premier énantiomère de la warfarine sont élués avec des temps de

rétenion (t.r.) très proches. En cas de problème de purification, les excès énantiomériques pourraient être faussés dans ces conditions d'analyse. En imposant une température de colonne plus élevée (40°C), l'écart de temps de rétenion est suffisant pour tout séparer et éviter les fausses interprétations ($\delta_{t.r.} = 4,91 - 4,60 = 0,31$ min, Tableau 24).

Tableau 24 - Séparation des signaux HPLC en fonction de la température de colonne

Composé	pour $T_{\text{colonne}} = 22^{\circ}\text{C}$	pour $T_{\text{colonne}} = 40^{\circ}\text{C}$
	t.r. (min)	t.r. (min)
4-hydroxycoumarine 134	3,84	3,67
benzalacétone 135	5,33	4,60
(R)-warfarine 136	5,31	4,91
(S)-warfarine 136	9,70	7,93
Conditions : Lux Cellulose-1 (25 cm), hexane-isopropanol-HCOOH (60 : 40 : 0,1), 1 mL/min.		

Pour le choix de la longueur d'onde de détection, notre HPLC dispose d'un détecteur à multiples longueurs d'onde (210, 230, 250, 254 et 280 nm). Les spectres d'absorbance de la warfarine et de la benzalacétone révèlent un pic d'absorbance commun aux deux composés vers 220 nm (Figure 25). Le choix de cette longueur d'onde serait donc idéal pour la détection, mais le détecteur ne la permet pas. Deux longueurs d'onde sont finalement retenues : 254 nm (conforme aux descriptions classiques de la warfarine dans la littérature) et 230 nm (la plus proche d'un maximum d'absorbance).

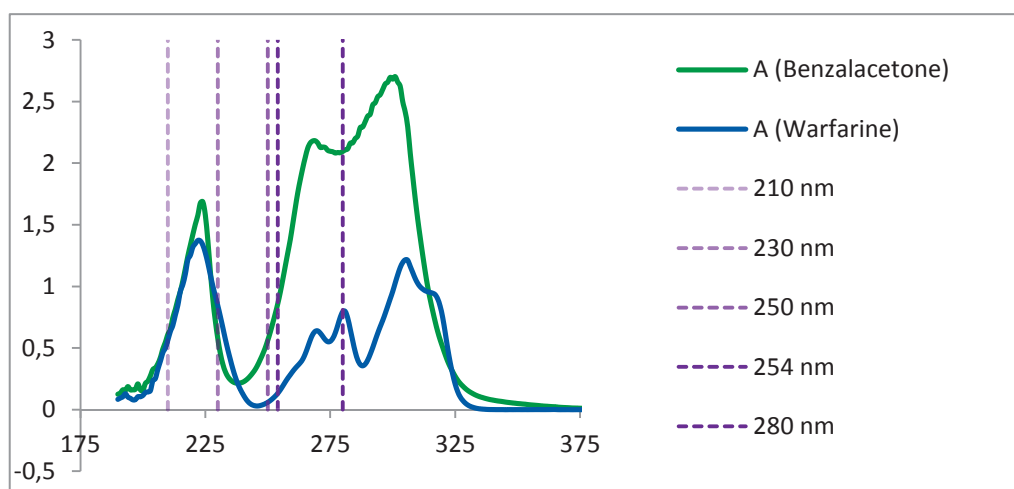
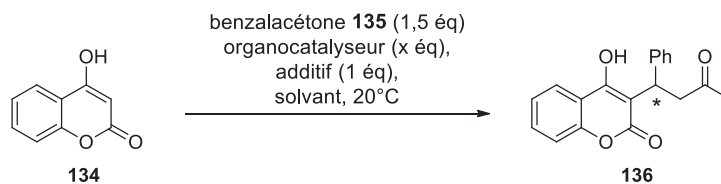


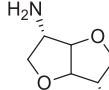
Figure 25 - Spectres d'absorbance de la warfarine et de la benzalacétone

En suivant la méthode HPLC optimisée (Annexe 4), les échantillons obtenus précédemment dans le Tableau 23 sont analysés afin de vérifier la conformité avec la littérature. Avec le mélange racémique (entrée 1), le chromatogramme révèle deux pics bien séparés, avec la même intégration (e.e. = 0%). Pour l'échantillon obtenu avec la α -méthylbenzylamine, l'excès énantiomérique est vérifié (environ 20%, conforme à la littérature) et l'ordre d'élution correspondant aux énantiomères (*R*) ou (*S*) est ainsi déterminé.

Avec ces méthodes d'analyse (RMN et HPLC) mises au point, les conditions réactionnelles sont rapidement optimisées (Tableau 25). L'amino-éther **167** est choisi comme organocatalyseur modèle selon différents critères : la présence d'une amine primaire (nécessaire à la catalyse au vu de la littérature), la solubilité dans la majorité des solvants organiques, ainsi que la grande quantité de **167** disponible (la synthèse étant optimisée à large échelle). Le choix du solvant est d'abord étudié : les résultats obtenus avec le dichlorométhane et avec un mélange THF-H₂O sont comparables (entrées 1 et 2) avec une légère amélioration dans le second cas. Le solvant THF-H₂O offre aussi l'avantage de solubiliser tous les organocatalyseurs dérivés d'isohexides synthétisés : les 1,4-diamines ne sont notamment pas solubles dans le dichlorométhane et requièrent l'emploi d'un solvant polaire. Par la suite, en étudiant l'influence d'un additif comme co-catalyseur, les observations ne montrent aucune amélioration dans le solvant THF-H₂O (entrée 4) lors de l'ajout d'un acide, mais un effet positif sur le rendement et sur l'excès énantiomérique dans le dichlorométhane est observé (entrée 3). L'utilisation d'un équivalent d'acide acétique comme additif est choisie. La charge de catalyseur est aussi étudiée. Une augmentation de la quantité de catalyseur (entrée 5) n'a pas d'effet positif, une charge de 10 mol% est donc conservée. Par ailleurs, une diminution de la quantité de benzalacétone (entrée 6) engendre une nette amélioration du rendement (de 24% à 61%) mais une diminution de l'excès énantiomérique. Un ratio **134-135** de (1:1,5) est donc conservé. Enfin, une chute des excès énantiomériques est observée en cas de hausse de la température, et une diminution de la température engendre des rendements encore plus faibles. Les réactions sont donc menées à température ambiante. Finalement, les conditions choisies sont les suivantes : 1,5 équivalent de benzalacétone **135**, 1 équivalent d'acide acétique, 0,1 équivalent de catalyseur, dans un mélange THF-H₂O à 20°C pendant 24 h.

Tableau 25 - Rapide optimisation des conditions réactionnelles



Entrée	Catalyseur (éq)	Solvant	Additif	Durée (h)	Rdt (%)	e.e. (%) ^{*a}	
1	<div> 167</div>	(0,1)	DCM	-	38	22	8 (<i>R</i>)
2		(0,1)	THF-H ₂ O (9:1)	-	48	44	12 (<i>R</i>)
3		(0,1)	DCM	AcOH	24	38	14 (<i>R</i>)
4		(0,1)	THF-H ₂ O (9:1)	AcOH	24	29	12 (<i>R</i>)
5		(0,2)	THF-H ₂ O (9:1)	AcOH	24	24	10 (<i>R</i>)
6 ^{*b}		(0,1)	THF-H ₂ O (9:1)	AcOH	24	61	5 (<i>R</i>)

^{*a} e.e. déterminés par HPLC chirale

^{*b} avec 1 éq de benzalacétone **135** au lieu de 1,5 éq

2. b. Criblage des dérivés amines de première génération

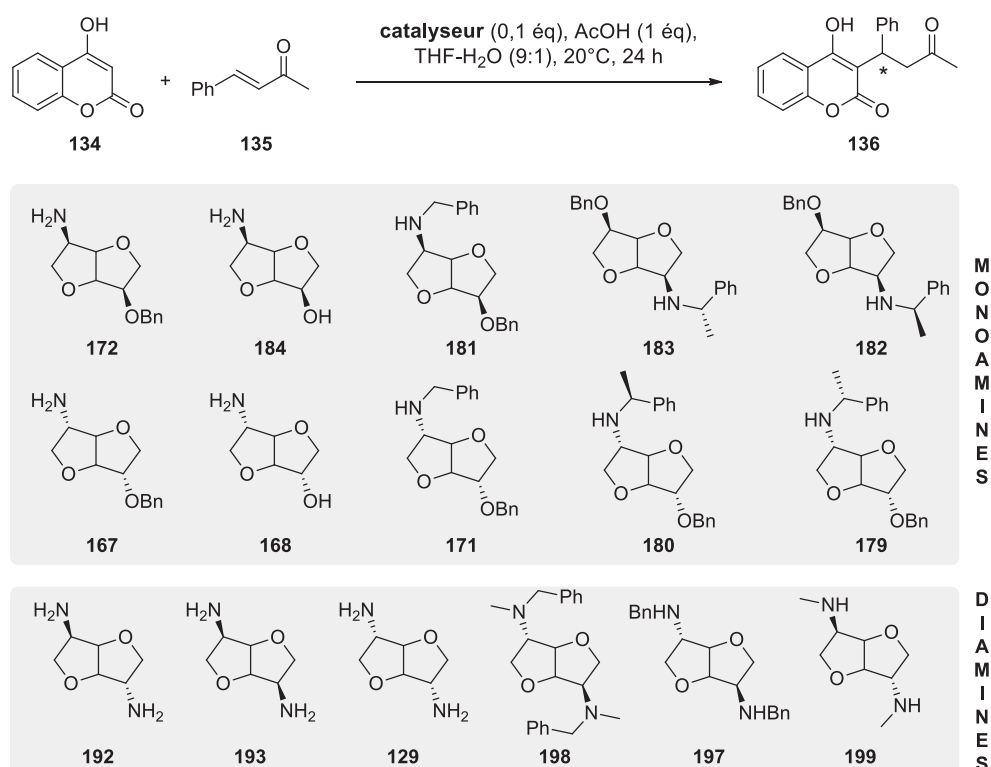
Au vu de l'abondance de catalyseurs aminés simples dans la littérature, les catalyseurs de première génération (mono- et diamines) sont choisis pour le criblage (Tableau 26). Ce criblage est réalisé dans les conditions précédemment optimisées, pour lesquelles tous les organocatalyseurs testés sont solubles. De manière générale, les rendements observés sont faibles (< 42%). Ce premier criblage donne des excès énantiomériques nuls dans de nombreux cas. Quelques organocatalyseurs offrent cependant des excès énantiomériques non nuls.

Parmi les catalyseurs mono-fonctionnalisés présentant une amine primaire (Tableau 26, entrées 1a, 2a, 1b, 2b), les catalyseurs présentant l'amine en *endo* ne permettent aucune induction, les *exo*-amines offrent de meilleurs résultats, en comparant **172** à **167** et **184** à **168**. Les meilleurs résultats sont obtenus pour **167**, avec 29% de rendement et 12% d'excès énantiomérique (Tableau 26, entrées 1b).

Parmi les catalyseurs mono-fonctionnalisés présentant une amine secondaire (Tableau 26, entrées 3a-5a et 3b-5b), le dérivé *exo*-aminé **171** est le seul donnant un excès énantiomérique non nul (7%), contrairement à son analogue *exo*-aminé **181**. Les amines α -méthylées (**180**, **179**, **182** et **183**) n'induisent aucune énantiosélectivité, aussi bien pour les

dérivés *endo*- ou *exo*-aminés : la diversité configurationnelle permet de s'assurer qu'il ne s'agit pas ici d'un cas *mismatch*.

Tableau 26 - Criblage des organocatalyseurs de première génération pour la synthèse de la warfarine ^{*a}



Entrée	Cata.	Durée (h)	Rdt (%)	e.e. (%) ^{*b}	Entrée	Cata.	Durée (h)	Rdt (%)	e.e. (%) ^{*b}
1a	172	24	42	0	1b	167	48	29	12 (<i>R</i>)
2a	184	24	11	0	2b	168	24	21	7 (<i>R</i>)
3a	181	24	19	0	3b	171	48	26	7 (<i>R</i>)
4a	183	24	12	0	4b	180	24	31	0
5a	182	24	8	0	5b	179	24	4	0
6a	192	24	21	0	6b	129	24	25	6 (<i>S</i>)
7a	193	24	34	0	7b	129	20	20	28 (<i>S</i>)
8a	198	48	10	0					
9a	197	24	17	0					
10a	199	24	3	0					
11a	199	24	3	0					

^{*a} criblage réalisé à l'échelle de 300 mg de 4-hydroxycoumarine **134**

^{*b} e.e. déterminés par HPLC chirale

Parmi les catalyseurs diamines, les amines secondaires (**197**, **199**) et tertiaire (**198**) n'induisent aucune énantiosélectivité. Parmi les diamines primaires (**192**, **193**, **129**), seule la diamine *exo-exo* **129** offre toujours un excès non nul : le meilleur excès énantiomérique est ainsi obtenu (28% en faveur de la (*S*)-warfarine, Tableau 26, entrée 7b,), mais des difficultés sont rencontrées afin de reproduire ce résultat (malgré une variation de la température, du pourcentage d'eau ou de la charge en catalyseur).

Pour conclure, ce criblage offre des résultats très modestes, les organocatalyseurs *hits* **167** et **129** menant respectivement à 12% et 28% d'excès énantiomériques. Ces faibles excès offrent tout de même une preuve de concept quant à l'induction par des amines dérivées d'isohexides. Le criblage révèle une induction exclusivement pour des catalyseurs *exo*-aminés, et la présence d'une amine primaire semble être favorable à l'induction.

Au vu de l'importance du choix du solvant et des additifs décrite dans la littérature, une nouvelle optimisation des conditions réactionnelles pourrait être réalisée avec les molécules *hits*, en faisant varier la nature du solvant (méthanol, eau) et de l'additif (acide benzoïque, dinitrophénol). De plus, de nouveaux catalyseurs, obtenus en fin de thèse, pourraient être criblés sur la synthèse de la warfarine (Figure 26). Le motif 1,2-diamine étant très présent dans la littérature,^{[168]–[172]} la diamine vicinale **262** pourrait notamment être testée. De plus, les amino-amides (secondaire pour **270** et primaires pour **268** et **266**) pourraient soulever un intérêt particulier en tant qu'organocatalyseurs bifonctionnels, **270** pouvant notamment être comparé aux dérivés prolinamides décrits par Dong *et al.*^[180]

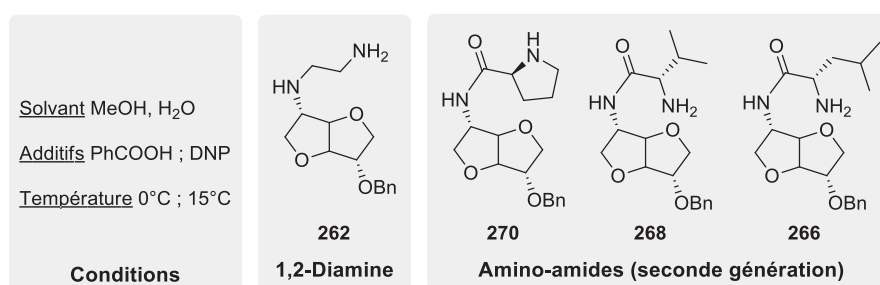


Figure 26 - Perspectives de criblage pour la synthèse de la warfarine

B. Aldolisation de l'isatine

1. Etat de l'art

La seconde réaction modèle pour les criblages d'organocatalyseurs potentiels est l'aldolisation de l'isatine **137** par l'acétone **125** (Figure 27). L'aldolisation est une réaction importante pour la formation de liaison C-C, aussi bien en synthèse que dans la nature. L'aldolisation de l'isatine **137** donne accès à des 3-hydroxyindolin-2-ones substituées en position 3, dont le squelette est présent dans divers produits naturels et médicaments potentiels, notamment les convolutamydines A-E. Au sein de cette famille, l'exemple de la (*R*)-convolutamydine A **298**, un alcaloïde issu de bryozoaires marins, a été décrit pour son potentiel antinociceptif. La substitution en position C₃ de l'oxindole et la configuration absolue du centre quaternaire ont montré leur influence sur les propriétés biologiques, d'où l'intérêt de les maîtriser en synthèse chimique.

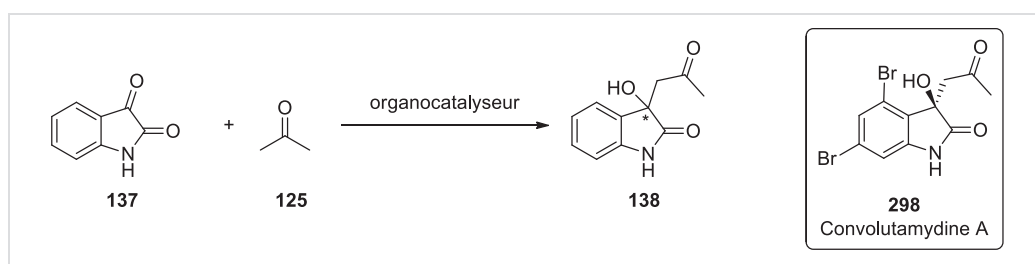
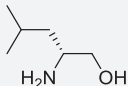
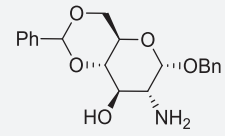
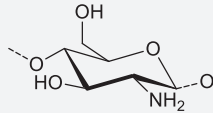
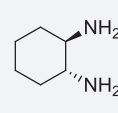
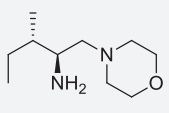
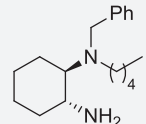
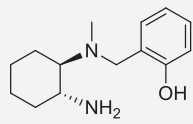
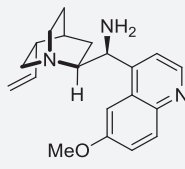
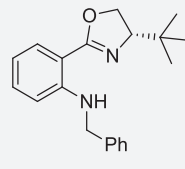


Figure 27 - Aldolisation de l'isatine

La littérature a fourni divers exemples d'organocatalyseurs aminés pour la synthèse asymétrique de **138**. Un mécanisme mettant en jeu l'activation de la cétone sous forme énamine a généralement été admis.^[185]

Les principaux organocatalyseurs covalents décrits sont des amino-alcools et des diamines primaires, auxquels s'ajoutent des catalyseurs mixtes présentant à la fois une amine primaire et une amine tertiaire (Tableau 27).

Tableau 27 - Organocatalyseurs amino-alcools et diamines pour l'aldolisation de l'isatine

 <p>299</p> <p>Rdt = 98% e.e.(S) = 94% Kocovsky^[186] (2007)</p>	 <p>300</p> <p>Rdt = 99% e.e.(S) = 55% Shen <i>et al.</i>^[187] (2011)</p>	 <p>301</p> <p>Rdt = 86% e.e. = 80%*^a Quignard^[188] (2012)</p>	 <p>280</p> <p>Rdt = 90% e.e.(R) > 99%*^b Li^[189] (2012)</p>	C O V A L E N T S	
 <p>302</p> <p>Rdt = 90% e.e.(R) = 70% Chimni^[190] (2013)</p>	 <p>303</p> <p>Rdt = 90% e.e.(S) = 70% Gou^{[191],[192]} (2013, 2014)</p>	 <p>304</p> <p>Rdt = 93% e.e.(S) = 83% Gou^{[191],[192]} (2013, 2014)</p>	 <p>305</p> <p>Rdt = 96% e.e.(S) = 61% Guo <i>et al.</i> ^[193] (2012)</p>	 <p>306</p> <p>Rdt = 46% e.e.(S) = 61% Bedekar^[194] (2013)</p>	M I X T E S
* ^a pour une application élargie à la cyclohexanone (sur l'acétone, Rdt = 97%, e.e.(R) = 25%)					
* ^b pour une application élargie à la cyclohexanone (sur l'acétone, e.e. < 5%)					

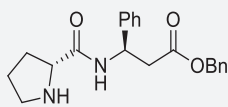
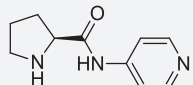
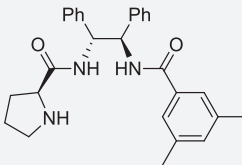
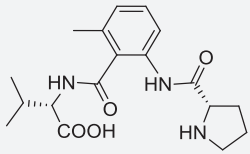
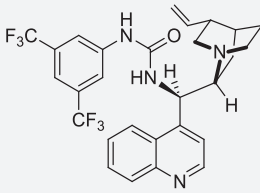
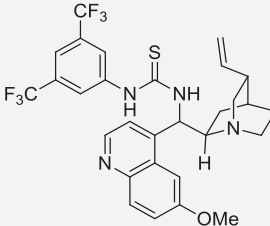
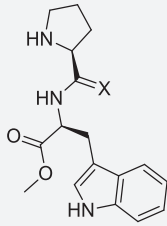
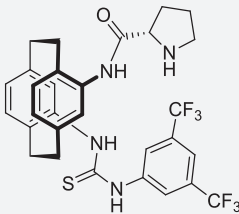
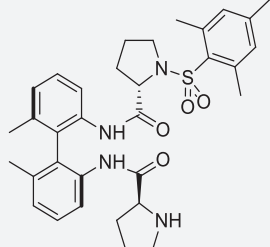
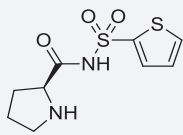
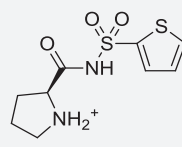
Les amino-alcools vicinaux issus de la réduction d'acides aminés décrits par Kocovsky (comme le cas du L-leucinol **299**) ont offert d'excellents rendements et excès énantiomériques, les meilleurs résultats étant obtenus pour **299** avec 98% de rendement et 94% d'excès.^[186] Les amino-alcools dérivés de sucres ont mené à des sélectivités plus modérées (55% d'excès énantiomérique pour **300**).^[187] Des aérogels de chitosane **301**, biopolymère issu de crustacés présentant des unités de répétition de type D-glucosamine, ont catalysé cette aldolisation avec 86% de rendement et 80% d'excès énantiomérique. Ce catalyseur **301** a pu être recyclé quatre fois sans perte d'activité.^[188] L'emploi de diamines primaires, comme la cyclohexyldiamine **280**, a fait preuve de résultats excellents dans une application élargie aux cétones cycliques (90% de rendement et plus de 99% d'excès énantiomérique).^[189]

Par ailleurs, de nombreux catalyseurs comportant une diamine primaire-tertiaire vicinale (**302**, **303**, **304**) ont été décrits,^{[190]–[192]} dont des dérivés d'alcaloïdes de type cinchonine/cinchonidine **305**,^[193] donnant de très bons rendements (90-96%) et de bons excès

énantiomériques (61-83%). L'amino-oxazoline **306** utilisée par Bedekar a donné un rendement de 46% et un excès de 61%.^[194]

D'autres catalyseurs bifonctionnels ont aussi été décrits, comportant à la fois une fonction amine et une fonction amide, urée ou thiourée. Un mécanisme mixte interviendrait alors, pour lequel les deux substrats seraient activés : la cétone sous forme énamine, l'isatine par liaisons hydrogène.

Tableau 28 - Organocatalyseurs bifonctionnels pour l'aldolisation de l'isatine

 <p>307</p> <p>Rdt = 99% e.e.(R) = 73% ^{*a} Tomasini^{[195],[196]} (2005, 2009)</p>	 <p>308</p> <p>Rdt = 98% e.e.(S) = 68% Lennon^[197] (2011)</p>	 <p>309</p> <p>Rdt = 99% e.e.(S) = 90% Chen <i>et al.</i>^[198] (2007)</p>	 <p>310</p> <p>Rdt = 90% e.e.(R) = 70% Pearson <i>et al.</i>^[199] (2011)</p>		
 <p>311</p> <p>Rdt = 92% e.e.(R) = 91% Allu <i>et al.</i>^[200] (2011)</p>	 <p>312</p> <p>Rdt = 97% e.e.(R) = 85% Guo <i>et al.</i>^[201] (2010)</p>	 <p>313</p> <table border="0"> <tr> <td>(313a : X=S) Rdt = 54% e.e.(S) = 56%</td> <td>(313b : X=O) Rdt = 89% e.e.(S) = 76%</td> </tr> </table> <p>Juaristi^[202] (2012)</p>		(313a : X=S) Rdt = 54% e.e.(S) = 56%	(313b : X=O) Rdt = 89% e.e.(S) = 76%
(313a : X=S) Rdt = 54% e.e.(S) = 56%	(313b : X=O) Rdt = 89% e.e.(S) = 76%				
 <p>314</p> <p>Rdt = 89% e.e.(S) = 76% Lu <i>et al.</i>^[203] (2013)</p>	 <p>315</p> <p>Rdt = 91% e.e.(S) = 63% Zhang <i>et al.</i>^[204] (2013)</p>	 <p>316</p> <p>Rdt = 99% e.e.(R) = 97% ^{*b} Toru^{[205],[206]} (2008, 2010)</p>	 <p>Montmorillonite 317</p> <p>Rdt = 96% e.e.(R) = 96% ^{*b}</p>		

^{*a} par ajout de 20 éq de H₂O : Rdt = 99% et e.e.(R) = 86%

^{*b} pour une application élargie à un dérivé diiodoisatine

Une série d'amino-amides (diptéptide dérivé de la proline **307**,^{[195],[196]} *N*-hétéroaryl prolinamide **308**^[197] et bis-amides non symétriques **309** et **310**^{[198],[199]}) ont été testés avec d'excellents rendements (90-99%) et de bons excès énantiomériques (68-90%). L'équipe de Tomasini a alors décrit une nette amélioration de la sélectivité : l'ajout de 20 équivalents d'eau en présence de **307** a augmenté l'excès de 73% à 86%. Les catalyseurs mixtes de type cinchonine-urée **311**^[200] et quinine-thiourée **312**^[201] ont offert d'excellents rendements (respectivement 92% et 97%) et de très bons excès énantiomériques (respectivement 91% et 85%). Le diptéptide **313b** a révélé de meilleurs résultats (avec 89% de rendement et 76% d'excès) que son analogue amino-thioptéptide **313a** (avec 54% de rendement et 56% d'excès).^[202] Les amino-amide thiourées dérivées du paracyclophane se sont aussi révélés de bons inducteurs, avec 89% de rendement et 76% d'excès pour **314**.^[203] Enfin, les catalyseurs bifonctionnalisés prolinamides-sulfonamides **315**^[204] et **316**^[201] ont offert d'excellents rendements (respectivement 91% et 99%) et des excès variables (respectivement 63% et 97%). Le catalyseur **317** supporté sur Montmorillonite a été recyclé sans perte d'efficacité avec un *Turnover Number* (TON) de 80.^[202]

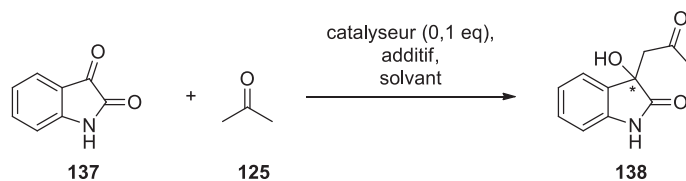
Enfin, l'accent a été mis sur la réaction non désirée de rétro-aldolisation, dont la catalyse par des amines primaires a été maintes fois décrite.^[207] En comparaison aux amines secondaires, les amines primaires ont montré une plus grande facilité à former l'espèce catalytique énamine, l'aldol étant constitué dans ce cas d'une α -hydroxyle cétone encombrée. Chimni a notamment insisté sur l'influence de la charge catalytique sur la rétro-aldolisation.^[190] Avec une charge catalytique élevée, la rétro-aldolisation a été rapide, engendrant le passage à un contrôle thermodynamique : avec 10 mol% de **302**, l'excès énantiomérique a alors diminué au cours de la réaction, de 70% (au bout de 5 min) à 10% (en 24 h). Au contraire, une charge catalytique plus faible (1 mol%) impliquant une rétro-aldolisation lente, le contrôle cinétique a alors imposé un excès énantiomérique stable au cours du temps.

2. Criblage de catalyseurs pour l'aldolisation de l'isatine

2. a. Optimisation des conditions d'analyse et de synthèse

Avant de procéder au criblage des catalyseurs dérivés d'isohexides précédemment synthétisés, une rapide optimisation des conditions de synthèse et d'analyse est réalisée. Pour commencer, un mélange racémique de **138** est synthétisé en présence de carbonate de potassium (Tableau 29, entrée 1). Des conditions décrites dans la littérature, mettant en jeu la proline comme organocatalyseur, sont aussi reproduites (Tableau 29, entrée 2).^[198]

Tableau 29 - Reproduction de conditions de la littérature



Entrée	Catalyseur	Additif (éq)	Solvant (mol.L ⁻¹)	T (°C)	Durée (h)	Rdt (%)	e.e.* (%)
1	K ₂ CO ₃	-	acétone (0,2)	22	20	72	0
2	L-proline	AcOH (0,2)	acétone (1)	10	21	80	27 (S)

* e.e. déterminés par HPLC chirale

Les excès énantiomériques sont déterminés par HPLC chirale. Un rapide examen de la littérature met en avant trois colonnes fréquemment utilisées pour séparer l'énantiomère (*R*)-**138** et l'énantiomère (*S*)-**138** : Chiralcel OJ-H,^[201] Chiralcel AD-H^[199] et Chiralcel OD-H^[194] (Tableau 30). Les colonnes chirales à notre disposition faisant partie de la gamme Lux de Phenomenex[®], les correspondances fournies par ce constructeur orientent le choix sur la colonne Lux Cellulose-3 (25 cm). Un ajustement des conditions décrites dans la littérature permet finalement de séparer efficacement le réactif **137** ainsi que les énantiomères (*R*)-**138** et (*S*)-**138**, en utilisant l'éluant hexane-isopropanol (90:10) à 1 mL.min⁻¹ à 30°C. Les échantillons sont préparés dans le méthanol, afin de solubiliser la totalité de l'échantillon. La détection est effectuée à 254 nm, en accord avec la littérature.

Tableau 30 - Conditions de séparation en HPLC pour l'aldol 138

Entrée	Colonne	Eluant	tr (min)	
			(<i>R</i>)- 138	(<i>S</i>)- 138
1	Chiralcel OJ-H ^[201]	hexane - isopropanol (80:20)	16	20
2	Chiralcel AD-H ^[199]	hexane - isopropanol (90:10)	32	22
3	Chiralcel OD-H ^[194]	hexane - isopropanol (70:30)	15	21
4	Lux Cellulose-3	hexane - isopropanol (90:10)	12	15

Avec ces conditions HPLC optimisées (Annexe 5), les échantillons obtenus précédemment (Tableau 29) sont analysés afin de vérifier la conformité avec la littérature. Avec le racémique (Tableau 29, entrée 1), le chromatogramme révèle deux pics bien séparés, avec la même intégration (e.e. = 0%). Pour l'échantillon obtenu avec la L-proline (Tableau 29, entrée 2), un excès énantiomérique de 27% en faveur de l'énantiomère (*S*)-**138** est obtenu, conforme à la valeur annoncée (25%). L'analyse de ce dernier échantillon confirme l'ordre d'élution décrit dans la littérature (t.r. décrits dans le Tableau 30, entrée 1)^[201] ce qui rend possible l'attribution des pics aux composés (*R*)- et (*S*)-**138** sur le chromatogramme.

Avec ces méthodes d'analyse (RMN et HPLC) au point, les conditions réactionnelles sont rapidement optimisées (Tableau 31). Au vu des bons résultats décrits pour des amino-alcools simples (Kocovsky, 2007)^[186] ou dérivés de carbohydrates (Shen *et al.*, 2011),^[187] le dérivé **168** est choisi comme catalyseur modèle pour l'optimisation des conditions réactionnelles. Pour débiter, l'acétone est utilisée comme réactif et solvant. De moins bons rendements sont obtenus lors de l'utilisation d'acétone anhydre, confirmant ainsi l'effet positif d'un ajout d'eau décrit par Tomasini.^[192] Le choix se porte donc sur un ajout de 25 équivalents d'eau dans le solvant. La littérature fait part de l'effet positif d'un additif acide, l'acide acétique (fréquemment utilisé) est donc initialement choisi comme cocatalyseur (Tableau 31, entrée 1).

Tout d'abord, la variation de la charge catalytique est étudiée (Tableau 31, entrée 2). En abaissant cette charge de 10 mol% à 1 mol%, la conversion devient incomplète (24% de rendement au lieu de 75%) et l'excès énantiomérique augmente très légèrement (de 10 à 16%) : une charge de 10 mol% est donc conservée. Par ailleurs, le changement de solvant ne montre aucune amélioration en utilisant du dichlorométhane (Tableau 31, entrée 3) : le solvant acétone-eau (80:20) est donc conservé. La variation de l'additif offre de bons résultats avec le dinitrophénol (DNP) : le rendement reste comparable mais l'excès énantiomérique est pratiquement doublé (Tableau 31, entrée 4), le DNP est donc conservé comme additif. Enfin, une modification de la température est réalisée. Une température de -78°C est maintenue sur une journée de 8 h, sans amélioration de rendement ni d'excès (Tableau 31, entrée 5). La réalisation de la réaction à 30°C n'apporte aucune amélioration. Les conditions optimisées décrites dans l'entrée 5 sont donc conservées.

Tableau 31 - Optimisation des conditions réactionnelles pour l'aldolisation de l'isatine ^{*a}

Entrée	éq (168)	Additif	Solvant	T (°C)	Durée (h)	Rdt (%)	e.e. ^{*b} (%)
1	0,1	AcOH	Acétone - H ₂ O (80:20)	0 -->15	21	75	10 (R)
3	0,01	AcOH	Acétone - H ₂ O (80:20)	0 --> 15	21	24	16 (R)
4	0,1	AcOH	Acétone-DCM-H ₂ O (45:40:15) ^{*c}	0 --> 15	21	67	7 (R)
5	0,1	DNP	Acétone - H ₂ O (80:20)	0 --> 15	21	72	19 (R)
6	0,1	DNP	Acétone - H ₂ O (80:20)	-78	8	< 5	8 (R)
7	0,1	DNP	Acétone - H ₂ O (80:20)	30	21	73	9 (R)

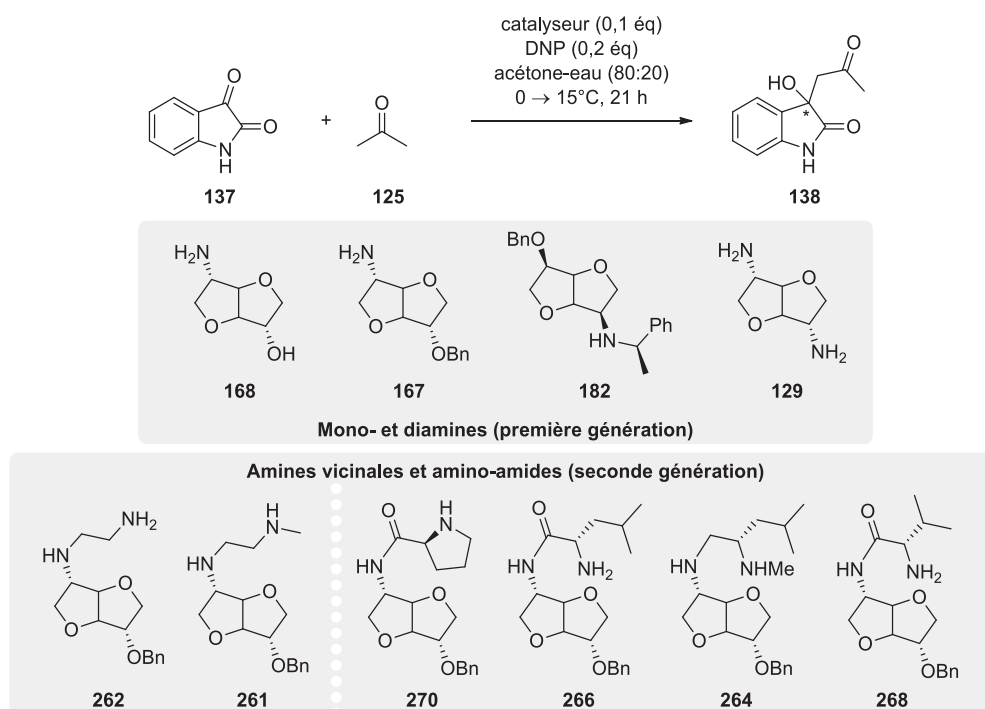
^{*a} optimisation réalisée à l'échelle de 100 mg d'isatine **137**
^{*b} e.e. déterminés par HPLC chirale
^{*c} concentration diminuée à 0,3 M

2. b. Criblage des dérivés amines et amides

Comme peu d'exemples décrivant l'activité de catalyseurs aminés simples ont été rapportés, seuls quelques catalyseurs de première génération caractéristiques sont criblés : l'amino-alcool **168**, l'amino-éther **167**, la mono-amine secondaire **182** et la diamine *exo-exo* **129**. Dans les conditions précédemment optimisées, tous les organocatalyseurs testés sont solubles. L'amino-éther **167** donne de bien moins bons résultats (25%) que l'analogue amino-alcool **168**, avec 25% de rendement et 5% d'excès énantiomérique (Tableau 32, entrée 2). L'*endo*-amine secondaire **182** ne mène à aucune conversion (Tableau 32, entrée 3). Finalement, la diamine **129** donne un rendement modéré de 66% et un excès énantiomérique faible de 6% (Tableau 32, entrée 4). Au sein de cette famille d'amines de première génération, l'amino-alcool **168** offre donc les meilleurs résultats, avec 72% de rendement et 19% d'excès énantiomérique en faveur de (*R*)-**138**.

Le motif 1,2-diamine étant très présent dans la littérature,^{[189]–[193]} les diamines de seconde génération **262** et **261** sont criblés (Tableau 32, entrées 5 et 6). Étonnamment, les rendements obtenus sont modérés (62% pour **262** et 44% pour **261**) mais les excès nuls. La présence de l'amine primaire de **262** a cependant un effet positif sur le rendement.

Tableau 32 - Criblage d'organocatalyseurs de première et seconde générations pour la synthèse de **138** ^{*a}



Entrée	Catalyseur	Rdt (%)	e.e. ^{*a} (%)	Entrée	Catalyseur	Rdt (%)	e.e. ^{*b} (%)
1	168	72	19 (<i>R</i>)	7	270	62	4 (<i>S</i>)
2	167 ^{*c}	25	5 (<i>R</i>)	8	266	73	33 (<i>R</i>)
3	182 ^{*c}	-	-	9	264	27	36 (<i>R</i>)
4	129 ^{*c}	66	6 (<i>R</i>)	10	268	72	29 (<i>R</i>)
5	262	62	0				
6	261	44	3 (<i>R</i>)				

^{*a} criblage réalisé à l'échelle de 100 mg d'isatine **137**

^{*b} e.e. déterminés par HPLC chirale

^{*c} acide acétique (0,2 éq) utilisé comme additif à la place du DNP

La combinaison amine / donneur de liaison hydrogène étant très performante selon la littérature,^{[195]–[199],[202]} les catalyseurs bifonctionnels **270**, **266**, **264** et **268** sont criblés

(Tableau 32, entrées 7-10). La prolinamide **270** donne un rendement convenable de 62% mais un excès énantiomérique de 4% seulement. Les dérivés leucinamide **266** et la valinamide **268** constituent les meilleurs inducteurs avec respectivement 33% et 29% d'excès énantiomérique. La comparaison des dérivés **266** et **264** confirme à nouveau l'importance de l'amine primaire sur le rendement.

Pour conclure, la présence d'une amine primaire se révèle d'une grande importance pour une conversion complète. Les catalyseurs covalents mono-amines, 1,4-diamines et 1,2-diamines se révèlent ici de faibles inducteurs. Les organocatalyseurs bifonctionnels de type amino-amides offrent les meilleurs résultats, avec 73% de rendement et 33% d'excès énantiomérique pour **266**. Ces résultats concordent avec les résultats globalement meilleurs des organocatalyseurs bifonctionnels dans la littérature.

La stratégie de couplage avec des acides aminés est fréquente^{[195]–[199],[202]–[206]} et la question du rôle du squelette isohexide dans cette induction est légitime. Il serait donc intéressant de cribler le dérivé glycineamide **318**, catalyseur pour lequel l'acide aminé n'apporte pas d'information chirale supplémentaire, afin de comparer avec les résultats prometteurs obtenus pour les dérivés L-leucinamide **266** et L-valinamide **268**.

Les amino-amides issus de la L-phénylalanine **319** et des L- et D-sérines **320** et **321** pourraient aussi être testés afin de compléter cette famille (Figure 28). Concernant les catalyseurs de première génération, l'étude pourrait être complétée par le criblage dans les conditions optimisées de l'amino-alcool **184** (analogue *endo-endo* à **168**), l'amine secondaire *exo-exo* **171** et les diamines **192**, **129** et **193**.

Enfin, d'autres conditions pourraient être testées : changement d'additif, de température (idéalement maintenue constante avec un cryostat) et de charge catalytique. La réalisation d'un suivi cinétique dans le cas du meilleur catalyseur permettrait par ailleurs d'étudier l'influence de la rétro-aldolisation sur les excès énantiomériques.

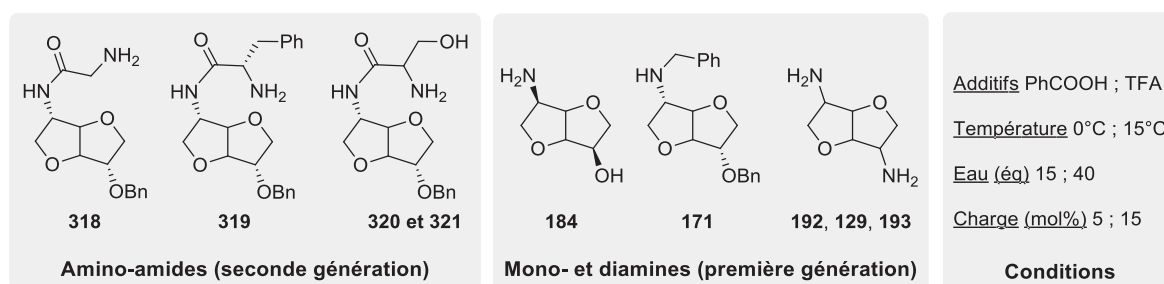


Figure 28 - Perspectives de criblage pour l'aldolisation de l'isatine

C. Ouvertures à d'autres domaines de l'induction asymétrique

En guise d'ouverture à ces applications en organocatalyse, deux nouveaux projets en induction chirale sont initiés. Le premier consiste en l'application de dérivés aminés comme ligand du nickel pour l'addition d'un organozincique sur une énone. Le second projet est l'application de dérivés acrylates comme auxiliaires chiraux dans une synthèse multi-composants (MCR) dans le cadre d'une collaboration avec l'Institut de Chimie et des Matériaux Paris-Est (ICMPE).

1. Application en catalyse organométallique : addition du diéthylzinc sur la chalcone

1. a. Etat de l'art

L'addition conjuguée d'organozinc sur des énonés prochirales α,β -insaturées est une méthode efficace pour la formation de composés carbonylés β -substitués (Annexe 6). La chalcone **322** constitue le substrat modèle usuel (Schéma 46).

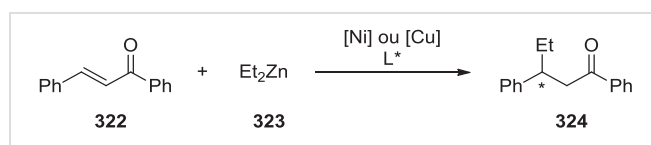


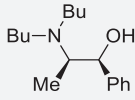
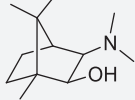
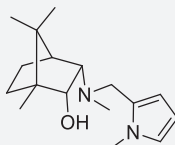
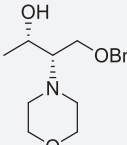
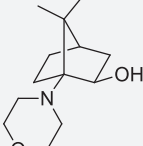
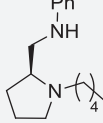
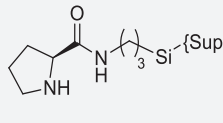
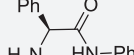
Schéma 46 - Addition 1,4 d'organozinc sur la chalcone **322**

Si initialement l'induction asymétrique était réalisée grâce à des auxiliaires chiraux utilisés en quantité stœchiométrique, les premiers exemples de catalyse organométallique ont été réalisés en 1988 par Soai (ligands amino-alcools du nickel).^[208] Depuis de très nombreux exemples ont été développés, principalement pour des dérivés azotés, oxygénés et phosphorés comme ligands du nickel et du cuivre. De nombreux ligands phosphorés ont ainsi été développés dans le cas de la catalyse au cuivre^{[209],[210]} mais ne seront pas abordés plus en détail ici. La catalyse au nickel a été illustrée par le développement de nombreux ligands aminés (amino-alcools, diamines, amino-amides)^{[209],[211],[212]}, soulevant un intérêt particulier dans le cadre de cette thèse (Tableau 33).

L'amino-alcool **325**, parmi les premiers ligands du nickel décrits par Soai, a permis d'obtenir **324** avec un rendement modéré de 47% et un très bon excès énantiomérique de 90%.^{[208],[213]–[215]} Par la suite, Feringa a décrit l'utilisation d'amino-alcools dérivés du camphre **326** et **327**, avec de bons résultats (rendement de 75-83% et excès de 83-85%).

L'amino-alcool simple **328** ^[216] et les dérivés du camphre amino-alcool **329** ^[217] ont donné des résultats comparables, avec de bons rendements (84-89%) et excès énantiomériques (92-95%). De bons résultats ont par ailleurs été décrits pour des diamines vicinales : la diamine **330** dérivée de la proline a permis la formation de **324** avec un bon rendement de 75% et un excellent excès énantiomérique de 82%.^[218] Enfin l'application d' α -amino-amides a apporté des résultats concluants : le dérivé de la proline **331** supporté sur zéolithe^[219] et l'amino-amide **332** ^[220] ont offert de très bons rendements (respectivement 80% et 99%) et excès énantiomériques (respectivement 91% et 75%).

Tableau 33 - Ligands aminés pour la catalyse au nickel de l'addition d' Et_2Zn sur la chalcone **322**

 <p>325</p> <p>/ NiBr_2 / $\text{Ni}(\text{acac})_2$</p> <p>Rdt = 32% Rdt = 47%</p> <p>e.e.(R) = 48% e.e.(R) = 90%</p> <p>Soai^{[208],[213]-[215]} (1988, 1989, 1991)</p>	 <p>326</p> <p>/ $\text{Ni}(\text{acac})_2$</p> <p>Rdt = 75%,</p> <p>e.e.(R) = 85%</p> <p>Feringa^{[221]-[223]} (1992, 1994, 1997)</p>	 <p>327</p> <p>/ $\text{Ni}(\text{acac})_2$</p> <p>Rdt = 83%,</p> <p>e.e.(S) = 83%</p>	 <p>328</p> <p>/ $\text{Ni}(\text{acac})_2$</p> <p>Rdt = 85%</p> <p>e.e.(R) = 95%</p> <p>Fujisawa <i>et al.</i> ^[216] (1994)</p>
 <p>329</p> <p>/ $\text{Ni}(\text{acac})_2$</p> <p>Rdt = 84%</p> <p>e.e.(S) = 92%</p> <p>Tseng <i>et al.</i> ^[217] (2012)</p>	 <p>330</p> <p>/ NiCl_2</p> <p>Rdt = 75%</p> <p>e.e.(S) = 82%</p> <p>Asami <i>et al.</i> ^[218] (1994)</p>	 <p>331</p> <p>{sup} = Zeolithe</p> <p>/ $\text{Ni}(\text{acac})_2$</p> <p>Rdt = 80%</p> <p>e.e.(R) = 91%</p> <p>Corma <i>et al.</i> ^[219] (1992)</p>	 <p>332</p> <p>/ $\text{Ni}(\text{acac})_2$</p> <p>Rdt = 99%</p> <p>e.e.(S) = 75%</p> <p>Luis^[220] (2008)</p>

1. b. Evaluation de l'activité des dérivés isohexides

Dans un premier temps, des conditions décrites dans la littérature sont reproduites.^[223] Le protocole met en jeu la préparation du catalyseur par reflux du ligand et du précurseur pendant 1 h. La chalcone est ensuite dissoute à température ambiante puis le diéthylzinc est ajouté à -20°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 h.

En l'absence de ligand, un racémique est synthétisé avec un bon rendement de 89% (Tableau 34, entrée 1). La reproduction d'un protocole utilisant la quinine comme ligand^[222] permet de se familiariser avec la manipulation et de vérifier les résultats. Dans ce cas (Tableau 34, entrée 2), la préparation du catalyseur mène à un complexe totalement soluble après 1 h à reflux.

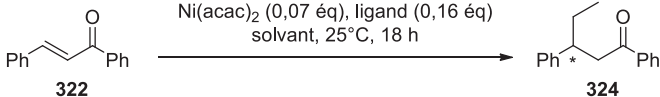
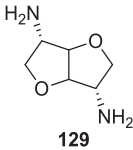
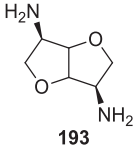
Tableau 34 - Reproduction de conditions décrites pour la synthèse de 324

$ \begin{array}{ccc} \text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Ph} & \xrightarrow[\text{solvant, 25}^\circ\text{C, 18 h}]{\text{Et}_2\text{Zn } \mathbf{323} \text{ (1 M dans l'hexane) (4 éq),} \\ \mathbf{322} & & \text{Ni(acac)}_2 \text{ (0,07 éq), ligand (0,16 éq)} \\ & & \text{Ph}-\text{CH}^*-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Ph} \\ & & \mathbf{324} \end{array} $				
Entrée	Ligand	Solvant	Rdt (%)	e.e. (%) *
1	-	acétonitrile	89	0
2	Quinine ^[222]	acétonitrile	87	5 (S)
* e.e. déterminés par HPLC chirale				

Dans un deuxième temps, les conditions d'analyses sont rapidement optimisées. Un examen de la littérature permet de sélectionner les conditions d'analyse décrites par Feringa : colonne Chiralcel OD-H, éluant hexane-isopropanol (99,75:0,25), temps de rétention 16,3 min pour (S)-**324** et 19,0 min pour (R)-**324**.^[222] Après adaptation de ces conditions à la colonne équivalente chez Phenomenex, la séparation devient efficace dans les conditions suivantes : colonne Lux Cellulose-1 (25 cm), éluant hexane-isopropanol (95:0.5) à 1 mL.min⁻¹, 30°C, détection à 254 nm. Dans ces conditions, les échantillons obtenus dans le Tableau 34 sont analysés. L'analyse du mélange racémique (Tableau 34, entrée 1) permet d'obtenir deux signaux bien résolus sur le chromatogramme, d'intégration égale (e.e. = 0%). Pour l'échantillon obtenu par catalyse par la quinine (Tableau 34, entrée 2), l'excès énantiomérique est vérifié (e.e.(S) = 5% annoncé dans la publication).^[222] Grâce à cet échantillon, l'ordre d'élution annoncé par Feringa^[222] pour (S)-**324** et (R)-**324** est vérifié.

Pour finir, les dérivés diamines **129** et **193** sont testés. La diamine **129** étant obtenue le plus facilement, ce ligand est choisi pour tester différents solvants. Dans l'acétonitrile et le tétrahydrofurane, solvants classiquement utilisés, aucune induction n'est observée (Tableau 35, entrées 1-3). Dans ces conditions, au cours de la préparation du catalyseur à reflux, aucune modification du milieu réactionnel n'est observable, menant finalement à une suspension. La formation du complexe entre **129** et le nickel est donc remise en cause. L'utilisation d'un solvant acétonitrile-méthanol (1,5:0,5) (Tableau 35, entrée 4) permet de solubiliser à froid la diamine, mais l'essai de préparation du catalyseur à reflux ne mène toujours pas à une solution limpide. Après ajout de **322**, la conversion est très faible et l'analyse HPLC révèle à nouveau un excès énantiomérique nul. Par ailleurs, l'utilisation du ligand pince **193** mène aux mêmes observations (Tableau 35, entrée 5).

Tableau 35 - Criblage des diamines **129** et **193** pour la synthèse asymétrique de **324** ^{*a}

$ \begin{array}{ccc} \text{Et}_2\text{Zn } \mathbf{323} \text{ (1 M dans l'hexane) (4 éq),} \\ \text{Ni(acac)}_2 \text{ (0,07 éq), ligand (0,16 éq)} \\ \text{solvant, 25°C, 18 h} \end{array} $				
				
Entrée	Ligand	Solvant	Rdt (%)	e.e. (%) ^{*b}
1		acétonitrile	90	3 (R)
2		THF	85	0
3		acétonitrile - THF (1,5 : 0,5)	82	2 (R)
4		acétonitrile - méthanol (1,5 : 0,5)	< 5	0
5		acétonitrile	71	0
^{*a} criblage réalisé à l'échelle de 200 mg d'isatine 322 ^{*b} e.e. déterminés par HPLC chirale				

Pour conclure, les 1,4-diamines dérivées d'isohexides (**129** et **193**) n'offrent donc pas des résultats très prometteurs dans ces conditions. Le choix d'un solvant adapté reste crucial, des solvants à hautes température d'ébullition (toluène, xylène) pourraient notamment être

testés. La nature du précurseur pourrait aussi être changée (par exemple NiCl_2). Pour finir, d'autres dérivés aminés pourraient être criblés (Figure 29) : dérivés amino-alcools (**184** et **168**), 1,2-diamine **262**, et des amino-amides (L-prolinamide **270**, L-valinamide **268** et L-leucinamide **266**).

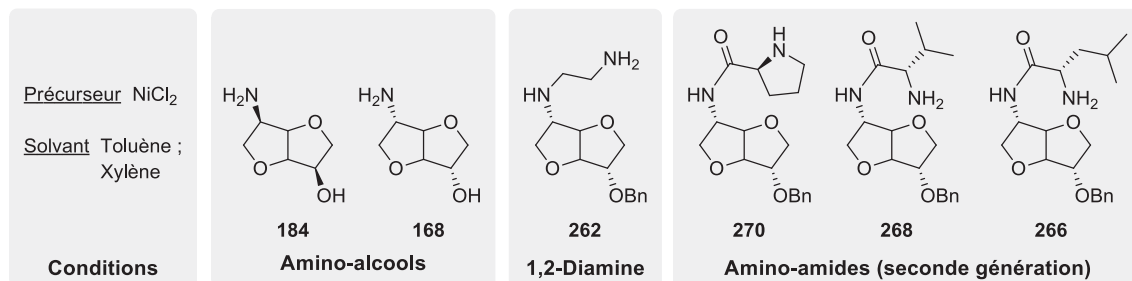


Figure 29 - Perspectives pour l'addition d' Et_2Zn sur la chalcone **322**

2. Application en tant qu'auxiliaire chiral : synthèse multi-composants

Ce second projet d'ouverture en induction chirale concerne l'implication de dérivés acrylates d'isohexides comme auxiliaires chiraux dans une réaction multi-composants (RMC). Ce projet est effectué en collaboration avec Erwann LeGall, professeur au sein de l'équipe Electrochimie et Synthèse Organique (ESO), Institut de Chimie et des Matériaux Paris-Est (ICMPE). L'intérêt des synthèses multi-composants réside dans l'accès direct à des structures complexes. Ce projet s'intéresse à la synthèse de β -amino-esters **337** *via* une synthèse de type Mannich impliquant quatre composants (une amine **333**, un acrylate **334**, un aldéhyde aromatique **335** et un dérivé halogéné aromatique **336**).

Cette synthèse domino met en jeu l'addition conjuguée d'un organocobalt aromatique (nucléophile généré *in situ* par un système Zn/CoBr_2 à partir de **336**) sur l'acrylate **334**, suivie de l'aza-aldolisation sur l'iminium formé à partir de l'amine **333** et l'aldéhyde **335** (Figure 30). Cette méthode a d'ores et déjà été appliquée sur des composés racémiques, notamment en présence de piperidine **338** et de *n*-butylacrylate **339** avec un rendement de 70%.^[224] L'idée du projet est d'induire une diastéréosélectivité en utilisant un acrylate chiral, dérivé d'isohexide.

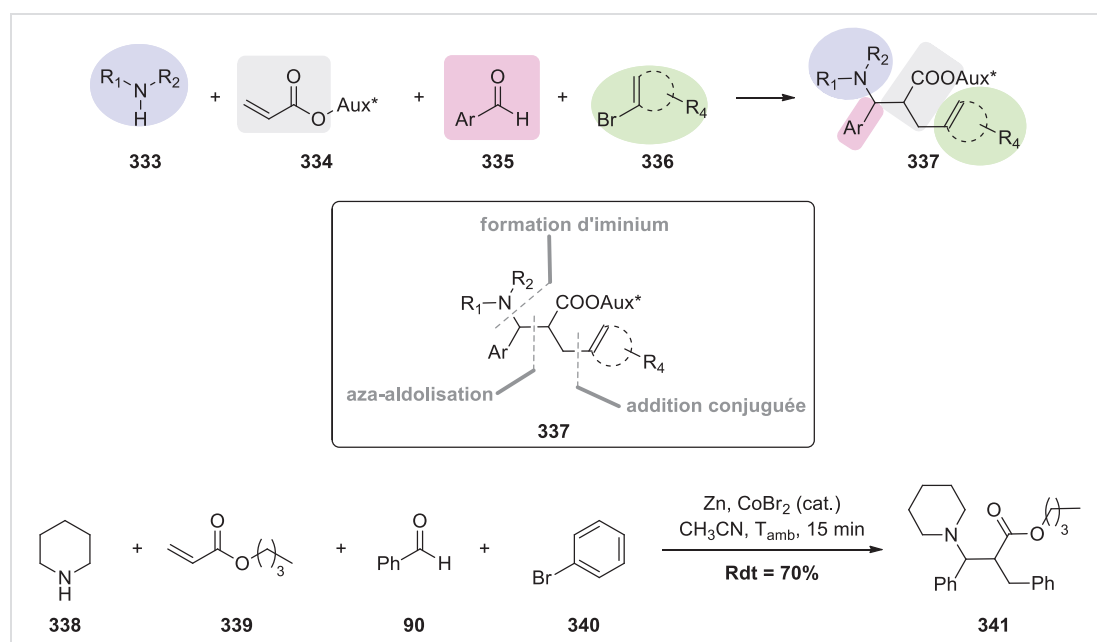
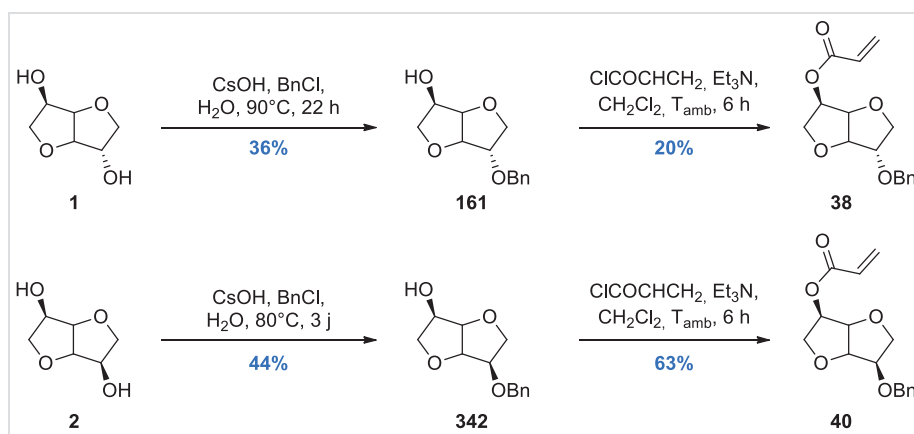


Figure 30 - Projet de synthèse multi-composants

Notre contribution consiste donc en la synthèse de deux auxiliaires chiraux (Figure 31), les *endo*-acrylates **38** et **40**. Après une première étape de monobenzylation de l'isosorbide **1** et de l'isomannide **2** (précédemment décrites), les acrylates sont formés en reproduisant un protocole décrit pour des dérivés isomannide ^[72], impliquant le chlorure d'acryloyle. Malgré une conversion complète, de faibles rendements sont observés (20% pour **38** et 63% pour **40**). Des difficultés sont en effet rencontrées lors du traitement du milieu réactionnel et de la purification sur colonne : malgré les précautions prises pour éviter la polymérisation, une dégradation est observée en CCM et RMN ¹H lors du traitement. Finalement, les produits purifiés, synthétisés à l'échelle du gramme, sont stabilisés avec de l'hydroquinone méthyl éther (100 ppm) et envoyés à Erwan Le Gall. Les conditions réactionnelles appliquées à ces dérivés sont actuellement en cours d'optimisation.

Figure 31 - Synthèse des dérivés acrylés **38** et **40**

Conclusion générale

L'isosorbide, diol biosourcé obtenu par double déshydratation du D-sorbitol, est un produit non toxique, disponible à grande échelle et peu onéreux. Dans une démarche de valorisation en chimie verte, de nombreuses applications ont été décrites dans les domaines de la chimie de polymères et de la chimie pharmaceutique. L'isosorbide, de par sa structure bicyclique rigide, est un candidat intéressant pour l'induction chirale. La littérature rapporte de nombreux exemples d'applications des isohexides comme inducteurs en tant qu'auxiliaires chiraux, ligands pour la catalyse organométallique, liquide ionique et catalyseur par transfert de phase. Le domaine de l'organocatalyse covalente demeure à ce jour le moins exploité.

Dans ce contexte, ce projet de thèse a eu pour but de développer de nouveaux dérivés aminés de l'isosorbide comme potentiels organocatalyseurs.

Tout d'abord, une famille de mono-amines et diamines simples a été synthétisée. L'étude du couplage peptidique avec des acides aminés a permis l'obtention d'une nouvelle famille d' α -amino-amides, et d'introduire le motif 1,2-diamine très répandu en catalyse, après réduction et déprotection de ces amino-amides. L'ensemble de ces dérivés ainsi que les intermédiaires de synthèse ont été caractérisés.

Ces différents organocatalyseurs potentiels ont ensuite été évalués sur deux réactions modèles : une addition 1,4 et une aldolisation (Figure 32). Pour l'addition de Michaël de la 4-hydroxycoumarine **134** sur la benzalacétone **135**, les amines simples ont été criblées, offrant des rendements modérés (< 48%) et des excès faibles (< 28%) : les meilleurs résultats concernant l'induction asymétrique ont été obtenus avec la mono-amine **167** (29% de rendement et 12% d'excès énantiomérique) et la diamine **129** (20% de rendement et 28% d'excès énantiomérique). Pour l'aldolisation de l'isatine, les dérivés amino-amides testés ont offert des résultats modérés avec des rendements jusqu'à 73% et des excès énantiomériques jusqu'à 36%. Les résultats les plus prometteurs ont été obtenus avec l'amino-amide **266** dérivé de la L-leucine (73% de rendement et 33% d'excès énantiomérique). Pour les deux réactions modèles, une optimisation des conditions opératoires ainsi qu'un criblage élargi pourront être considérés. Les résultats obtenus jusqu'à présent ont permis d'établir une preuve de concept pour l'induction asymétrique à l'aide d'organocatalyseurs de type amino-isohexide.

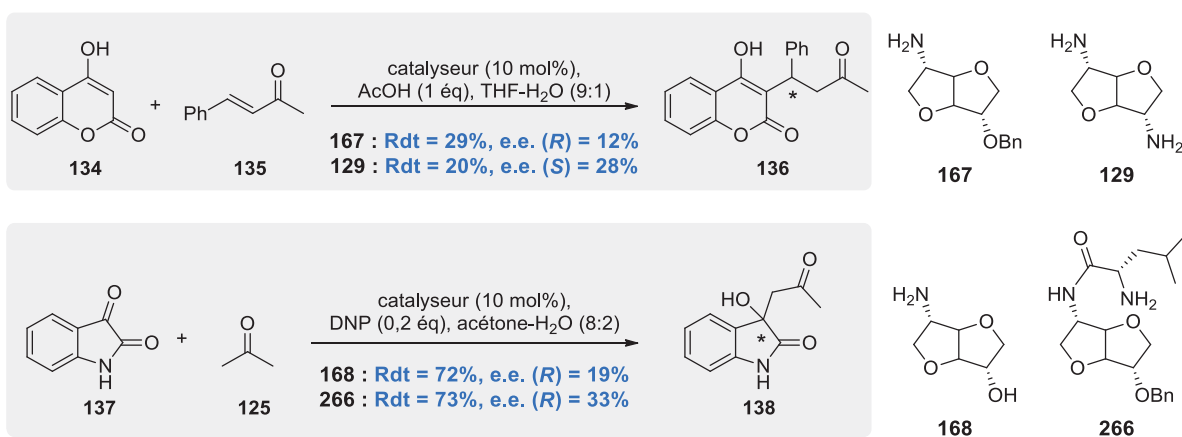


Figure 32 - Meilleurs résultats obtenus pour la synthèse asymétrique de la warfarine 136 et l'aldolisation de l'isatine 137

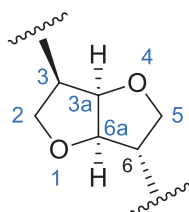
En perspective de ces travaux en organocatalyse, différents projets ont déjà été initiés.

Un partenariat avec l'équipe GEMBAS (ICBMS, Lyon) a été mis en place afin d'étudier une synthèse biocatalysée de l'isoidide à partir de l'isosorbide par l'action d'enzymes ADHs. Une étude visant à l'application de dérivés amino-isohexides comme ligands du nickel dans l'addition de diéthylzinc sur la chalcone a été commenc e. Enfin, un partenariat avec l'ESO (ICMPE, Paris) a été débuté, visant l'utilisation d'acrylates d'isohexides comme auxiliaires chiraux dans une synthèse multi-composants.

Chapitre IV. Partie expérimentale

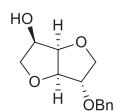
General

Reagents and solvents were supplied by Aldrich, Acros, Lancaster, Alfa Aesar, Fluka or TCI and purchased at the highest commercial quality to be used without further purification. NMR spectra were recorded on a Bruker 300 (^1H : 300 MHz; ^{13}C : 75 MHz), Bruker 400 (^1H : 400 MHz; ^{13}C : 100 MHz), or Bruker 500 (^1H : 500 MHz; ^{13}C : 125 MHz) spectrometers at 293 K, using CDCl_3 , CD_3OD and $\text{DMSO}-d_6$ as solvents. The chemical shifts (δ ppm) are referenced to the solvent residual peak and coupling constants (Hz) are reported in the standard fashion. The following abbreviations are used to explain the multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint. = quintuplet, sext. = sextuplet, hept. = heptuplet, m = multiplet, br = broad, app. = apparent. Electrospray ionization (ESI) mass spectrometry (MS) experiments were performed on a Thermo Finnigan LCQ Advantage mass. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Finnigan Mat 95xL mass spectrometer using electrospray. Analytical thin-layer chromatography was carried out on silica gel Merck 60 D254 (0.25 mm). Flash chromatography was performed on Merck Si 60 silica gel (40–63 μm). Infra-red (IR) spectra were recorded with a IRAffinity-1 Shimadzu spectrometer using Attenuated Total Reflectance (ATR Miracle), and the wavenumbers are expressed in cm^{-1} . Optical rotations were measured on a Perkin Elmer 241 or Jasco P1010 polarimeter with a 10 cm cell (concentration c expressed as g/100 mL). Melting points are measured using Büchi apparatus B-540. Enantiomeric excesses were determined by chiral HPLC with a HP Série 1100 degazer, Agilent 1100 pump and a HP 1100 multiple wave length detector, using HPLC grade solvents (hexane, isopropanol)

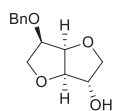


The assignment of NMR signals has been made according to the numbering shown in the general structure in the figure above. As much as possible an unambiguous designation of the corresponding atoms of the lateral chains has been preferred to a numbering using numerous «'» character or secondary indexation.

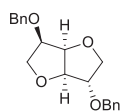
Contents (molecule number, corresponding page)



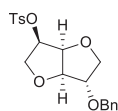
161 (p.133)



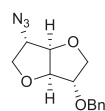
162 (p.134)



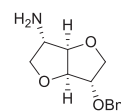
163 (p.134)



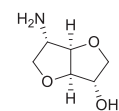
148 (p.135)



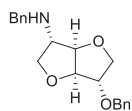
166 (p.136)



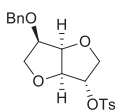
167 (p.137)



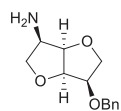
168 (p.138)



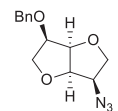
171 (p.139)



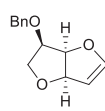
150 (p.140)



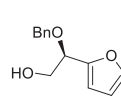
172 (p.141)



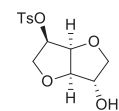
173 (p.142)



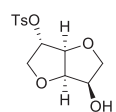
174 (p.143)



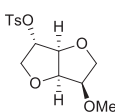
175 (p.143)



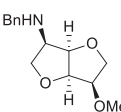
146 (p.144)



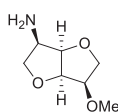
151 (p.145)



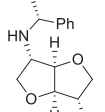
176 (p.146)



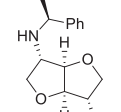
177 (p.147)



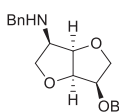
178 (p.148)



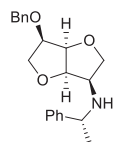
179 (p.149)



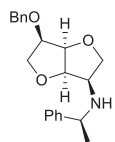
180 (p.150)



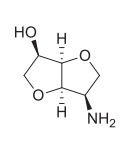
181 (p.151)



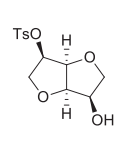
182 (p.152)



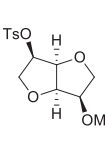
183 (p.153)



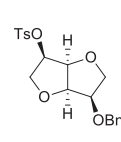
184 (p.154)



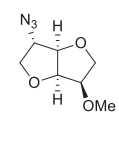
143 (p.155)



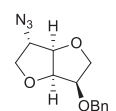
186 (p.156)



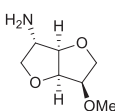
187 (p.157)



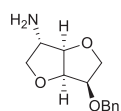
188 (p.158)



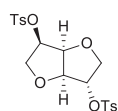
189 (p.159)



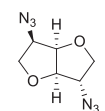
190 (p.160)



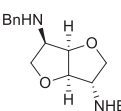
191 (p.161)



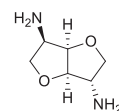
154 (p.162)



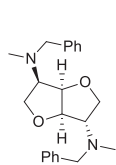
196 (p.163)



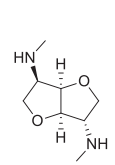
197 (p.163)



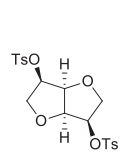
192 (p.164)



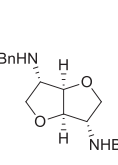
198 (p.165)



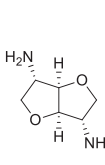
199 (p.166)



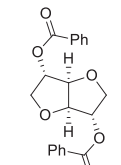
185 (p.167)



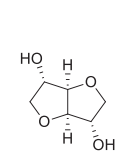
200 (p.168)



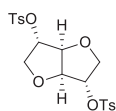
129 (p.169)



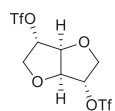
201 (p.170)



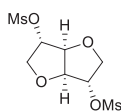
3 (p.171)



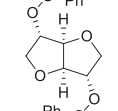
202 (p.172)



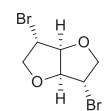
203 (p.173)



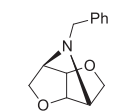
204 (p.174)



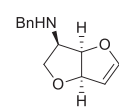
205 (p.174)



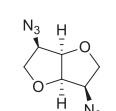
206 (p.175)



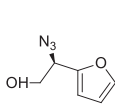
195 (p.176)



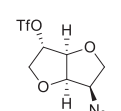
208 (p.176)



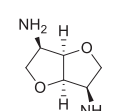
209 (p.177)



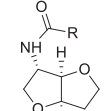
210 (p.177)



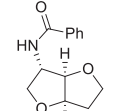
211 (p.177)



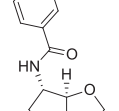
193 (p.178)



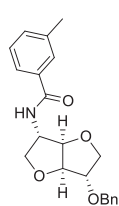
General procedure for peptide coupling (p.179)



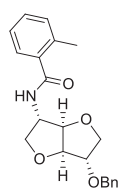
228 (p.180)



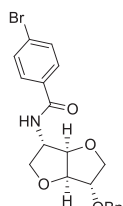
229 (p.181)



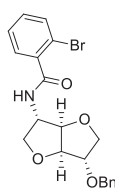
230 (p.182)



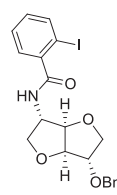
231 (p.183)



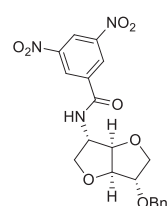
232 (p.184)



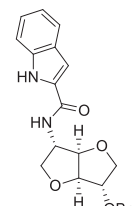
233 (p.185)



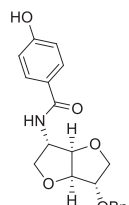
234 (p.186)



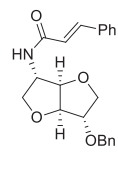
235 (p.187)



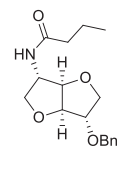
236 (p.188)



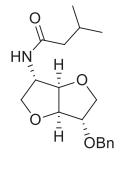
238 (p.189)



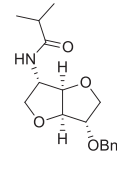
239 (p.190)



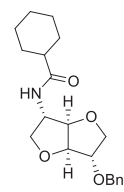
241 (p.191)



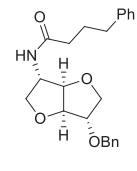
242 (p.192)



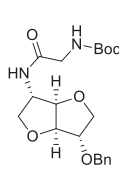
243 (p.193)



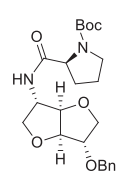
244 (p.194)



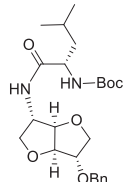
245 (p.195)



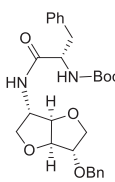
246 (p.196)



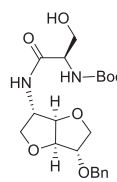
247 (p.197)



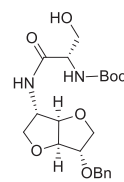
248 (p.198)



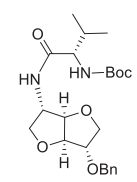
249 (p.199)



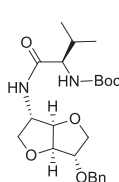
250 (p.200)



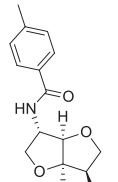
251 (p.201)



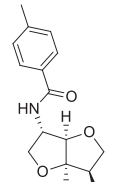
252 (p.202)



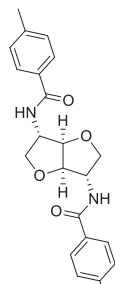
253 (p.203)



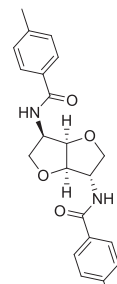
255 (p.204)



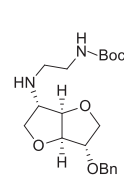
256 (p.205)



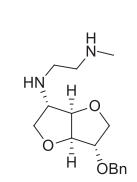
258 (p.206)



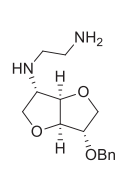
259 (p.207)



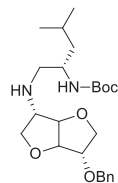
260 (p.208)



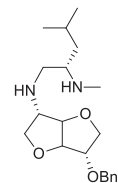
261 (p.209)



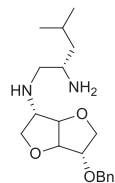
262 (p.210)



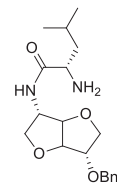
263 (p.211)



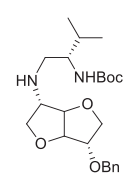
264 (p.212)



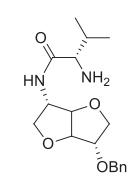
265 (p.213)



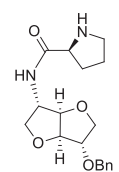
266 (p.214)



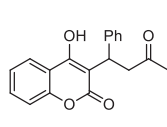
267 (p.215)



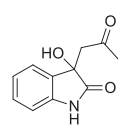
268 (p.216)



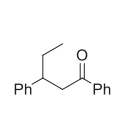
270 (p.217)



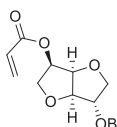
General procedure
for the synthesis
of warfarin (p.218)



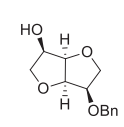
General procedure
for isatin
aldolisation (p.219)



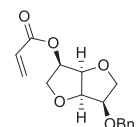
General procedure
for addition of Et₂Zn
to chalcone (p.220)



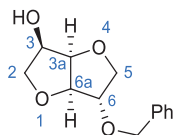
38 (p.221)



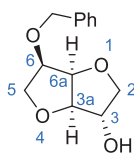
342 (p.222)



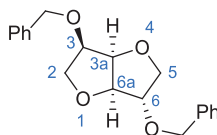
40 (p.223)



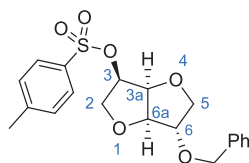
To a solution of isosorbide **1** (20 g, 137 mmol, 1 eq) in water (64 mL), a solution of CsOH (50% in water) (23.9 mL, 137 mmol, 1eq) then benzylchloride (15.7 mL, 137 mmol, 1 eq) are added. The biphasic reaction mixture is stirred at 80°C for 22 hours. After completion, the reaction is quenched with HCl (2N) till neutral pH. The water phase is extracted with ethyl acetate (3*150 mL). The organic phases are combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give a yellow solid. The resulting solid is washed with cold diethyl ether and filtered to give compound **161** as a white solid (11.67 g, 36% yield) : **m.p.** 97.4 - 99.3°C (Et₂O) ; $[\alpha]_D^{23} + 28.5^\circ$ (*c* 0.52, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3417, 2907, 1452, 1425, 1400, 1317, 1109, 1066, 1041, 738 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 2.70 (d, 1H, *J*_{OH/H₃} = 7.1 Hz, OH), 3.55 (dd, 1H, *J*_{H₂/H₃} = 5.9 Hz, ²*J*_{H₂/H_{2'}} = 9.4 Hz, H₂), 3.85 (dd, 1H, *J*_{H₂/H₃} = 5.9 Hz, ²*J*_{H₂/H_{2'}} = 9.4 Hz, H_{2'}), 3.89 (dd, 1H, *J*_{H₅/H₆} = 3.9 Hz, ²*J*_{H₅/H_{5'}} = 10.1 Hz, H₅), 4.09 (br d, 1H, ²*J*_{H₅/H_{5'}} = 10.1 Hz, H_{5'}), 4.12 (br d, *J*_{H₆/H₅} = 3.9 Hz, H₆), 4.28 (m, 1H, H₃), 4.52 (d, 1H, *J*_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.5 Hz, H_{6a}), 4.58 (AB system, 2H, ²*J* = 11.9 Hz, CH₂Ph), 4.63 (app. t, 1H, H_{3a}), 7.28-7.38 (m, 5H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 71.7 (CH₂Ph), 72.3 (C₃), 73.5 (C₅), 73.7 (C₂), 81.9 (C_{3a}), 86.1 (C₆), 83.6 (C_{6a}), 127.8 (2 CH_{arom}), 128.1 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.6 (C_{qarom}) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 259.0936, C₁₃H₁₆NaO₄ requires 259.0941.



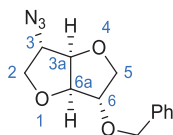
To a solution of isosorbide **1** (5 g, 34 mmol, 1 eq) in dimethylformamide (30 mL), sodium hydride (60% in oil) (1.505 g, 38 mmol, 1.1 eq) is added and the mixture is stirred at room temperature for 20 min. Benzylobromide (4.47 mL, 38 mmol, 1.1 eq) is added and the mixture is stirred at room temperature under argon for 1 day. The reaction mixture is concentrated under vacuum. The resulting oil is dissolved in water and ethyl acetate. The water phase is extracted with ethyl acetate (5*100 mL). The organic phases are combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting oil is purified by flash chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (5:5) to give compound **163** (colourless oil, 3.51 g, 31% isolated yield) and **162** as a colourless oil which crystallized on standing (3.19 g, 40% yield) : $[\alpha]_D^{25} + 69.7^\circ$ (*c* 0.99, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3447, 2925, 1720, 1453, 1370, 1306, 1130, 1080, 1064, 1018, 1001, 981, 890, 868, 832, 779, 742 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 2.26 (br s, 1H, OH), 3.60 (dd, 1H, $J_{H_5/H_6} = 7.9$ Hz, $^2J_{H_5/H_5'} = 8.7$ Hz, H₅), 3.85 (dd, 1H, $J_{H_5'/H_6} = 6.8$ Hz, $^2J_{H_5'/H_5} = 8.7$ Hz, H_{5'}), 3.94 (app. d, 1H, $^2J_{H_2/H_2'} = 10.1$ Hz, H₂), 4.0 (dd, 1H, $J_{H_2'/H_3} = 3.4$ Hz, $^2J_{H_2'/H_2} = 10.2$ Hz, H_{2'}), 4.06 (ddd, $J_{H_6/H_{6a}} = 4.6$ Hz, $J_{H_6/H_5'} = 6.8$ Hz, $J_{H_6/H_5} = 7.9$ Hz, 1H, H₆), 4.30 (app. d, $J_{H_3/H_{3a}} \approx J_{H_3/H_2'} = 3.1$ Hz, H₃), 4.40 (app. d, $J_{H_{3a}/H_3} \approx J_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.2$ Hz, H_{3a}), 4.56 (d, 1H, H, $^2J = 11.9$ Hz, CH₂Ph), 4.70 (app. t, 1H, $J_{H_{6a}/H_6} = 4.6$ Hz, H_{6a}), 4.77 (d, 1H, $^2J = 11.9$ Hz, CH₂Ph), 7.28-7.40 (m, 5H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 70.3 (C₅), 72.59 (CH₂Ph), 76.0 (C₂), 76.8 (C₃), 79.3 (C₆), 80.21 (C_{6a}), 88.4 (C_{3a}), 128.0 (CH_{arom}), 128.1 (2 CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.8 (C_{qarom}) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 259.0948, C₁₃H₁₆NaO₄ requires 259.0941.



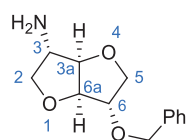
Compound **163** is isolated as a colourless oil : **¹H NMR (300 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 3.66 (app. t, 1H, $J = 8.3$ Hz), 3.89 (dd, 1H, $J = 8.6$ Hz, $J = 6.7$ Hz), 4.01-4.11 (m, 4H), 4.55-4.60 (m, 4H), 4.71 (app. t, 1H, $J = 4.4$ Hz), 4.80 (AB system, 1H, $J = 11.9$ Hz), 7.29-7.42 (m, 10H).



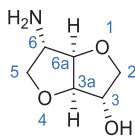
Compound **161** (1g, 4.23 mmol, 1 eq) is dissolved in anhydrous pyridine (4 mL) under argon. Tosylchloride (888 mg, 4.66 mmol, 1.1 eq) is added. The reaction medium is stirred at room temperature under argon for 16 hours. After completion, the reaction mixture is acidified with HCl (2M) to reach pH = 1. After addition of water, the aqueous phase is extracted with ethyl acetate (3*150 mL). The organic phases are gathered, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting colourless oil is purified by flash chromatography in pentane - ethyl acetate (6:4) to give compound **148** as a colourless oil which crystallizes on standing (1.35g, 82%) : $[\alpha]_D^{23} + 51.1^\circ$ (*c* 1.69, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3030, 2929, 2873, 1597, 1494, 1454, 1361, 1174, 1098, 1043, 1006 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 2.45 (s, 3H, CH₃Ph), 3.73 (dd, 1H, $J_{H_2/H_3} = 6.9$ Hz, $^2J_{H_2/H_2'} = 9.5$ Hz, H₂), 3.87 (dd, 1H, $J_{H_2'/H_3} = 6.3$ Hz, $^2J_{H_2'/H_2} = 9.5$ Hz, H_{2'}), 3.89 (dd, 1H, $J_{H_5/H_6} = 4.0$ Hz, $^2J_{H_5/H_5'} = 10.3$ Hz, H₅), 3.99 (br. d, 1H, $^2J_{H_5'/H_5} = 10.3$ Hz, H_{5'}), 4.05 (br. d, 1H, $J_{H_5/H_6} = 4.0$ Hz, H₆), 4.49 (d, 1H, $J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.6$ Hz, H_{6a}), 4.53 (s, 2H, CH₂Ph), 4.60 (dd, 1H, $J_{H_{3a}/H_3} \approx J_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.6$ Hz, H_{3a}), 4.87 (ddd, $J_{H_3/H_2} \approx J_{H_3/H_2'} = 6.5$ Hz $J_{H_3/H_{3a}} = 5.0$ Hz, 1H, H₃), 7.35 (m, 7H, H_{arom}), 7.83 (d, 2H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 21.8 (CH₃Ph), 69.4 (C₂), 71.6 (CH₂Ph), 73.6 (C₅), 78.8 (C₃), 80.3 (C_{3a}), 83.4 (C₆), 86.1 (C_{6a}), 127.8 (2 CH_{arom}), 128.0 (CH_{arom}), 128.1 (2 CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 130.0 (2 CH_{arom}), 133.3, 137.5 and 145.2 (C_{q arom}) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 413.1037, C₂₀H₂₂NaO₆S requires 413.1029.



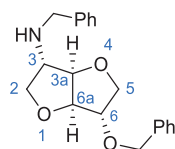
Compound **148** (4.700 g, 12 mmol, 1 eq) is dissolved in dry dimethylformamide (40 mL) under argon. Sodium azide (2.348g, 36 mmol, 3 eq) is added. The suspension is stirred under argon at 140°C for 3 days. After completion, the mixture is cooled at room temperature and water is added (10 mL) and dimethylformamide is removed using rotary evaporator. The resulting oil is dissolved in water (100 mL) and ethyl acetate (150 mL) and is extracted with ethyl acetate (4*150 mL). The organic phases are combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting yellow oil is purified by flash chromatography using PE - ethyl acetate (7:3) to give compound **166** as a colourless oil (1.891 g, 73% yield) : $[\alpha]_D^{23} + 39.5^\circ$ (*c* 1.12, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 2947, 2876, 2102, 1718, 1454, 1263, 1082 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 3.85 (dd, 1H, ²J_{H₅/H_{5'}} = 10.1, J_{H₅/H₆} = 4.1 Hz, H₅), 3.87 (dd, 1H, ²J_{H₂/H_{2'}} = 10.4 Hz, J_{H₂/H₃} = 3.7 Hz, H₂), 3.93 (dd, 1H, ²J_{H₂/H_{2'}} = 10.4 Hz, J_{H₂/H₃} = 1.6 Hz, H_{2'}), 3.95 (dd, 1H, ²J_{H₅/H_{5'}} = 10.1 Hz, J_{H₅/H₆} = 1.7 Hz, H_{5'}), 4.03 (br d, 1H, J_{H₃/H₂} = 3.7 Hz, H₃), 4.08 (br. d, J_{H₆/H₅} = 4.1 Hz, 1H, H₆), 4.59 (AB system, 2H, ²J = 11.8 Hz, CH₂Ph), 4.66 (d, 1H, J_{H_{3a}/H_{6a}} = 3.9 Hz, H_{3a}), 4.69 (d, 1H, J_{H_{6a}/H_{3a}} = 3.9 Hz, H_{6a}), 7.29-7.38 (m, 5H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 65.8 (C₃), 71.5 and 71.7 (C₂ and CH₂Ph), 72.8 (C₅), 82.9 (C₆), 85.8 (C_{6a}), 86.0 (C_{3a}), 127.9 (2 CH_{arom}), 128.1 (CH_{arom}), 128.7 (2 CH_{arom}), 137.5 (C_{qarom}) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 284.1008, C₁₃H₁₅N₃NaO₃ requires 284.1006.



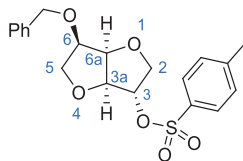
Compound **166** (500 mg, 1.91 mmol, 1 eq) is dissolved in anhydrous methanol (40 mL) under argon before adding Pd/C (10%) (50 mg, 0.1 mass. eq). After 3 vacuum-argon cycles and 3 vacuum-hydrogen cycles, the suspension is stirred at room temperature under H₂ (P = 1 bar) for 24 hours. After completion, the reaction mixture is filtered through a Celite[®] bed and then washed several times with methanol. After concentration, the filtrate is purified by a short flash chromatography using dichloromethane - Methanol (9:1) to give compound **167** as a colourless oil (444 mg, 98%) : $[\alpha]_D^{22} + 15.9^\circ$ (*c* 1.00, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3356, 2933, 2870, 1670, 1454, 1365, 1072 cm⁻¹ ; **¹H NMR (300 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 3.52 (d, $J_{H_3/H_2} = 4.1$ Hz, 1H, H₃), 3.65 (dd, $J_{H_2/H_3} = 1.1$ Hz, $^2J_{H_2/H_2'} = 9.5$ Hz 1H, H₂), 3.86 (dd, $J_{H_2'/H_3} \approx J_{H_5/H_6} = 4.1$ Hz, $^2J_{H_2'/H_2} \approx ^2J_{H_5/H_5'} = 9.5$ Hz, 2H, H_{2'}, H₅), 3.91 (dd, $J_{H_5/H_6} = 2.4$ Hz, $^2J_{H_5/H_5'} = 10.1$ Hz, 1H, H_{5'}), 4.06 (m, 1H, H₆), 4.42 (d, $J_{H_{3a}/H_{6a}} = 3.9$ Hz, 1H, H_{3a}), 4.59 (AB system, 2H, $^2J = 11.9$ Hz, CH₂Ph), 4.71 (d, $J_{H_{6a}/H_{3a}} = 3.9$ Hz, 1H, H_{6a}), 7.29-7.39 (m, 5H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (75 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 57.8 (C₃), 71.5 (CH₂Ph), 72.3 (C₅), 74.7 (C₂), 83.1 (C₆), 85.3 (C_{6a}), 89.3 (C_{3a}), 127.7 (2 CH_{arom}), 127.9 (CH_{arom}), 128.5 (2 CH_{arom}), 137.6 (C_{qarom}) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺, found 236.1283, C₁₃H₁₈NO₃ requires 236.1281.



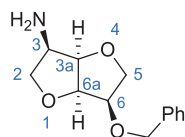
Compound **166** (1 g, 4.62 mmol, 1 eq) is dissolved in anhydrous methanol under argon before adding Pd/C (10%) (1.5 g, 1.5 mass. eq). After 3 vacuum-argon cycles and 3 vacuum-hydrogen cycles, the suspension is stirred at room temperature under H₂ for 4 days. After completion, the reaction mixture is filtered through a Celite[®] bed and the washed several times with methanol. After concentration, the filtrate is purified by a short flash column chromatography using dichloromethane - Methanol (1:1) to give compound **168** as a yellow oil (1.126 g, 70%) : $[\alpha]_D^{25} + 34.0^\circ$ (*c* 1.1, MeOH) ; IR (ATR) ν 3273, 3206, 2951, 2887, 1630, 1468, 1342, 1061, 1043, 968, 905 cm⁻¹ ; ¹H NMR (400 MHz – CD₃OD) δ (ppm) = 3.46 (br d, 1H, J_{H₆/H₅} = 4.5 Hz, H₆), 3.67 (dd, 1H, J_{H₅/H₆} = 1.9 Hz, ²J_{H₅/H_{5'}} = 9.5 Hz, H₅), 3.76 (d, 1H, ²J_{H₂/H_{2'}} = 9.9 Hz, H₂), 3.82 (dd, 1H, J_{H₂/H₃} = 3.5 Hz, ²J_{H₂/H_{2'}} = 9.9 Hz, H_{2'}), 3.85 (dd, 1H, J_{H₅/H₆} = 4.5 Hz, ²J_{H₅/H_{5'}} = 9.5 Hz, H_{5'}), 4.19 (d, 1H, J_{H₃/H₂} = 3.5 Hz, H₃), 4.50 (d, 1H, J_{H_{6a}/H_{3a}} = 3.9 Hz, H_{6a}), 4.54 (d, 1H, J_{H_{3a}/H_{6a}} = 3.9 Hz, H_{3a}) ; ¹³C NMR (100 MHz – CD₃OD) δ (ppm) = 58.8 (C₆), 74.6 (C₅), 75.6 (C₂), 76.8 (C₃), 88.8 (C_{3a}), 89.0 (C_{6a}) ; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ found 146.0806, C₆H₁₂NO₃ requires 146.0812.



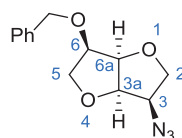
A solution of compound **148** (500 mg, 1.3 mmol, 1.0 eq) in benzylamine (3 mL) is stirred at 180°C for 24 hours. The excess of benzylamine is evaporated under reduced pressure and heating. Then dichloromethane is added (20 mL) with vigorous stirring. The precipitated white crystalline benzylammonium tosylate salt is then filtered off. After concentration, the resulting brown oil is purified by flash chromatography using pentane - ethyl acetate (1:1) to give compound **171** as a yellow oil (412 mg, 99% yield) : $[\alpha]_D^{25} + 11.9^\circ$ (*c* 1.01, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3028, 2945, 2880, 1493, 1454, 1078, 961 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 3.35-3.38 (m, 1H, H₃), 3.72 (dd, 1H, $J_{H_2/H_3} = 2.6$ Hz, $^2J_{H_2/H_2'} = 9.3$ Hz, H₂), 3.80-3.87 (m, 2H, NHCH₂Ph), 3.82-3.93 (m, 3H, H₅, H_{5'}, H_{2'}), 4.06-4.08 (m, 1H, H₆), 4.59 (AB system, 2H, $^2J = 11.9$ Hz, OCH₂Ph), 4.59-4.61 (m, 1H, H_{3a}), 4.68 (app. d, 1H, $J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.1$ Hz, H_{6a}), 7.27-7.38 (m, 10H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 52.2 (NHCH₂Ph), 64.1 (C₃), 71.7 (OCH₂Ph), 72.3 (C₅), 73.1 (C₂), 83.2 (C₆), 85.8 (C_{6a}), 87.2 (C_{3a}), 127.3 (CH_{arom}), 127.9 (2 CH_{arom}), 128.0 (CH_{arom}), 128.3 (2 CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 128.7 (2 CH_{arom}), 137.7 (C_{qarom}), 139.8 (C_{qarom}) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺, found 326.1746, C₂₀H₂₄NO₃ requires 326.1751.



To a solution of compound **162** (1.883 g, 7.97 mmol, 1.0 eq) in pyridine (10 mL) under argon is added tosylchloride (1.671 mg, 8.76 mmol, 1.1 eq). The reaction medium is stirred at room temperature under argon for 24 hours. After completion, the reaction mixture is acidified with aqueous HCl (2M) to reach pH \approx 1. The aqueous phase is extracted with ethyl acetate (3*200 mL). The organic phases are gathered, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting colourless oil is purified by flash chromatography using pentane - ethyl acetate (6:4) to give compound **150** as a white solid (2.653 g, 85%) : **m.p.** 82.2 - 83.6°C (*i*PrOH) ; $[\alpha]_D^{25} + 84.1^\circ$ (*c* 0.99, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 2942, 2874, 1599, 1454, 1360, 1191, 1173, 1097, 1039, 977, 908, 886, 812, 757 cm⁻¹ ; **¹H NMR (500 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 2.45 (s, 3H, CH₃), 3.57 (dd, ²J_{H₅/H_{5'}} = 8.8 Hz, J_{H₅/H₆} = 7.5 Hz, H₅), 3.82 (dd, ²J_{H_{5'}/H₅} = 8.8 Hz, J_{H_{5'}/H₆} = 6.6 Hz, H_{5'}), 3.98 (dd, J_{H₂/H₃} = 3.5 Hz, ²J_{H₂/H_{2'}} = 11.1 Hz, H₂), 4.02 (d, 1H, ²J_{H₂/H_{2'}} = 11.1 Hz, H_{2'}), 4.06 (td, 1H, J_{H₆/H_{6a}} = 4.7 Hz, J_{H₆/H₅} = 7.5 Hz, H₆), 4.51 (d, 1H, J_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.5 Hz, H_{3a}), 4.53 (d, 1H, ²J = 11.8 Hz, CH₂Ph), 4.67 (app. t, 1H, J_{H_{6a}/H_{3a}} \approx J_{H_{6a}/H₆} = 4.5 Hz, H_{6a}), 4.73 (d, 1H, ²J = 11.8 Hz, CH₂Ph), 4.88 (d, 1H, J_{H₃/H₂} = 3.5 Hz, H₃), 7.27-7.36 (m, 7H, H_{arom}), 7.79 (d, 2H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (125 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 21.8 (CH₃), 70.6 (C₅), 72.7 (CH₂Ph), 73.4 (C₂), 79.0 (C₆), 80.7 (C_{6a}), 84.1 (C₃), 86.0 (C_{3a}), 127.9 (2 CH_{arom}), 128.0 (2 CH_{arom}), 128.1 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 130.2 (2 CH_{arom}), 133.4 (C_{qarom}), 137.6 (C_{qarom}), 145.4 (C_{qarom}) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 413.1015, C₂₀H₂₂NaO₆S requires 413.1029.



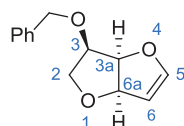
The mixture of compound **173** and **175** is dissolved in anhydrous methanol (5 mL) under argon before adding Pd/C (10%) (339 mg, 0.1 mass. eq). After 3 vacuum-argon cycles and 3 vacuum-hydrogen cycles, the suspension is stirred at room temperature under H₂ (P = 1 bar) for 24 hours. After completion, the reaction mixture is filtered through a Celite[®] bed and then washed several times with methanol. After concentration, the filtrate is purified by a short flash chromatography using dichloromethane -methanol (98:2) to give compound **172** as a colourless oil (26 mg, 22% yield calculated for the 2 steps) : **IR (ATR)** ν 3360, 2940, 2872, 1668, 1516, 1497, 1454, 1369, 1273, 1130, 1070, 1024, 847 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 3.42 (dd, 1H, ²J_{H₂/H_{2'}} = 9.9 Hz, J_{H₂/H₃} = 8.2 Hz, H₂), 3.47-3.54 (m, 1H, H₃), 3.64 (app. t, 1H, ²J_{H₅/H_{5'}} \approx J_{H₅/H₆} = 8.3 Hz, H₅), 3.93 (dd, 1H, ²J_{H₅/H_{5'}} = 8.8 Hz, J_{H₅/H₆} = 6.7 Hz, H_{5'}), 4.05-4.10 (m, 2H, H_{2'}, H₆), 4.28 (app. t, 1H, J_{H_{3a}/H_{6a}} \approx J_{H_{3a}/H₃} = 4.5 Hz, H_{3a}), 4.55 (d, 1H, ²J = 11.9 Hz, CH₂Ph), 4.60 (app. t, 1H, J_{H_{6a}/H_{3a}} \approx J_{H_{6a}/H₆} = 4.5 Hz, H_{6a}), 4.75 (d, 1H, ²J = 11.9 Hz, CH₂Ph), 7.27-7.38 (m, 5H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 56.3 (C₃), 71.4 (C₅), 72.6 (CH₂Ph), 74.4 (C₂), 79.9 (C₆), 81.3 (C_{6a}), 83.2 (C_{3a}), 128.0 (CH_{arom}), 128.1 (2 CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.9 (C_{qarom}) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺, found 236.1286, C₁₃H₁₈NO₃ requires 236.1281 ; [M+Na]⁺, found 258.1106, C₁₃H₁₇NNaO₃ requires 258.1101.



Compound **150** (200 mg, 0.51 mmol, 1 eq) is dissolved in dry dimethylformamide (5 mL) under argon. Sodium azide (100 mg, 1.54 mmol, 3 eq) is added. The suspension is stirred under microwave activation at 200°C for 25 min. After completion, the mixture is cooled at room temperature and water is added (10 mL) and dimethylformamide is removed using rotary evaporator. The resulting oil is dissolved in ethyl acetate (80 mL) and water (40 mL) and is extracted with ethyl acetate (4*80 mL). The organic phases are combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting yellow oil is purified by flash chromatography using pentane - diethyl ether (7:3) to remove compound **174** from compounds **173** and **175**. The mixture of compounds **173** and **175** was directly engaged in the following step (hydrogenation). The yield for **173** was estimated at 38% by ¹H NMR.

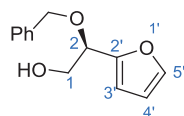
For analytical purposes, compound **173** was isolated with a second flash chromatography using dichloromethane - ethyl acetate (99.5:0.5) giving a colourless oil : $[\alpha]_D^{25} +204^\circ$ (*c* 0.28, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 2947, 2876, 2104, 1721, 1271, 1121, 1090, 1071, 1024 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 3.74 (app. t, 1H, ²J_{H₅/H_{5'}} \approx J_{H₅/H₆} = 8.6 Hz, H₅), 3.80-3.86 (m, 2H, H₂, H₃), 3.98 (dd, 1H, ²J_{H₅/H_{5'}} = 8.6 Hz, J_{H₅/H₆} = 6.8 Hz, H_{5'}), 4.04-4.12 (m, 2H, H_{2'}, H₆), 4.56 (d, 1H, ²J = 11.9 Hz, CH₂Ph), 4.56 (app. d, 1H, J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.6 Hz, H_{6a}), 4.64 (app. t, 1H, J_{H_{3a}/H_{6a}} \approx J_{H_{3a}/H₃} = 4.6 Hz, H_{3a}), 4.74 (d, 1H, ²J = 11.9 Hz, CH₂Ph), 7.28-7.38 (m, 5H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 62.5 (C₃), 70.6 (C₂), 71.4 (C₅), 72.7 (CH₂Ph), 79.3 (C₆), 81.2 (C_{6a}), 82.9 (C_{3a}), 128.0(2 CH_{arom}), 128.1 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.7 (C_{qarom}) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 284.0999, C₁₃H₁₅N₃NaO₃ requires 284.1006.

174

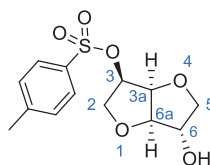
(3*R*,3a*S*,6a*R*)-3-(Benzyloxy)-2,3,3a,6a-tetrahydrofuro[3,2-*b*]furan ^[88]

¹H NMR (300 MHz – CDCl₃) δ (ppm) = 3.31 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 9.9$ Hz), 4.09 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz), 4.10 (m, 1H), 4.68 (AB system, 2H, $^2J = 11.8$ Hz), 4.79 (app. t, 1H, $J = 5.8$ Hz), 5.05 (app. t, 1H, $J = 2.6$ Hz), 5.35 (dd, 1H, $J = 2.6$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 6.70 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 7.29-7.41 (m, 5H, H_{arom}).

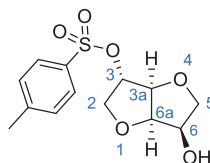
175

(2*R*)-2-(Benzyloxy)-2-(furan-2-yl)ethanol ^[225]

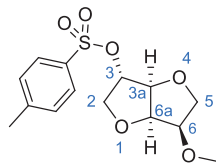
¹H NMR (300 MHz – CDCl₃) δ (ppm) = 3.78 (dd, 1H, $J = 11.6$ Hz, $J = 4.1$ Hz, H₁), 3.96 (dd, 1H, $J = 11.6$ Hz, $J = 8.1$ Hz, H_{1'}), 4.41 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz), 4.56 (dd, 1H, $J = 8.1$ Hz, $J = 4.1$ Hz), 4.60 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz), 6.37-6.40 (m, 2H, H_{3'}, H_{4'}), 7.28-7.38 (m, 5H, H_{arom}), 7.44 (m, 1H).



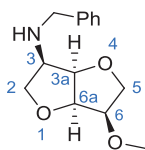
To a solution of isosorbide **1** (3 g, 21 mmol, 1 eq) in pyridine (20 mL) at 0°C is added tosyl chloride (4.3 g, 23 mmol, 1.1 eq). After stirring under argon for 5 days at room temperature, the reaction mixture is acidified with aqueous HCl (2 M) to reach pH \approx 1. The aqueous phase is extracted with ethyl acetate (3*150 mL). The organic phase is washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting oil was purified by flash column chromatography using pentane - ethyl acetate (4:6) to give compound **146** as a colourless oil which crystallizes on standing (2.3 g, 37%) : $[\alpha]_D^{25} + 53.3^\circ$ (*c* 0.51, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3431, 2951, 2878, 1597, 1360, 1175, 1092, 1042, 1005, 970 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 2.33 (d, 1H, $J_{OH/H_6} = 4.8$ Hz, OH), 2.44 (s, 3H, CH₃Ph), 3.69 (dd, 1H, $J_{H_2/H_3} = 6.5$ Hz, $^2J_{H_2/H_2'} = 9.7$ Hz, H₂), 3.84 (dd, 1H, $J_{H_2'/H_3} = 6.3$ Hz, $^2J_{H_2'/H_2} = 9.7$ Hz, H_{2'}), 3.88 and 3.87 (2 s, 2H, H₅ and H_{5'}), 4.28 (m, 1H, H₆), 4.37 (d, 1H, $J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.5$ Hz, H_{6a}), 4.64 (app. t, 1H, $J_{H_{3a}/H_{6a}} \approx J_{H_{3a}/H_3} = 4.9$ Hz, H_{3a}), 4.87 (dt, $J_{H_3/H_{3a}} = 4.9$ Hz, $J_{H_3/H_2} \approx J_{H_3/H_2'} = 6.3$ Hz, H₃), 7.34 (d, 2H, H_{arom}), 7.81 (d, 1H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 21.8 (CH₃Ph), 69.6 (C₂), 76.0 (C₅), 76.3 (C₆), 78.9 (C₃), 80.1 (C_{3a}), 88.1 (C_{6a}), 128.1 and 130.0 (C_{arom}), 133.2 and 145.3 (C_q) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺ found 323.0558, C₁₃H₁₆NaO₆S requires 323.0560.



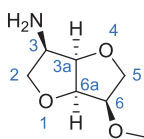
Compound **150** (1 g, 13.0 mmol, 1 eq) is dissolved in anhydrous methanol (50 mL) under argon before adding Pd/C (10%) (1 g, 1 mass. eq). After 3 vacuum-argon cycles and 3 vacuum-hydrogen cycles, the suspension is stirred at room temperature under H₂ (P = 1 bar) for 5 hours. After completion, the reaction mixture is filtered through a Celite[®] bed and then washed several times with methanol. After concentration, the filtrate is purified by a short flash chromatography using pentane - ethyl acetate (1:1) to give compound **151** as a white solid (735 mg, 94%): **m.p.** 109.6 - 110.7°C (EtOH) ; $[\alpha]_D^{25} + 44.3^\circ$ (*c* 1.01, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3530, 2926, 1595, 1353, 1186, 1170, 1086, 972, 941, 909, 840, 815, 741 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 2.46 (s, 3H, CH₃Ph), 2.51 (d, 1H, *J*_{OH/H₆} = 7.3 Hz, OH), 3.50 (dd, 1H, *J*_{H₅/H₆} = 6.0 Hz, ²*J*_{H₅/H_{5'}} = 9.5 Hz, H₅), 3.87 (dd, 1H, *J*_{H₅/H₆} = 6.0 Hz, ²*J*_{H₅/H_{5'}} = 9.5 Hz, H_{5'}), 3.88 (dd, 1H, *J*_{H₂/H₃} = 3.4 Hz, ²*J*_{H₂/H_{2'}} = 11.1 Hz, H₂), 4.08 (d, 1H, ²*J*_{H₂/H_{2'}} = 11.1 Hz, H_{2'}), 4.28 (m, 1H, H₆), 4.48 (d, 1H, *J*_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.6 Hz, H_{3a}), 4.61 (app. t, 1H, *J*_{H_{6a}/H_{3a}} ≈ *J*_{H₆/H_{6a}} = 4.6 Hz, H_{6a}), 4.92 (d, 1H, *J*_{H₃/H₂} = 3.4 Hz, H₃), 7.36 (d, 2H, H_{arom}), 7.80 (d, 2H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 21.8 (CH₃Ph), 72.3 (C₆), 73.3 (C₂), 73.6 (C₅), 82.1 (C_{6a}), 83.8 (C₃), 85.6 (C_{3a}), 128.0 (2 CH_{arom}), 130.3 (2 CH_{arom}), 133.3 (C_{qarom}), 145.6 (C_{qarom}) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 323.0557, C₁₃H₁₆NaO₆S requires 323.0560.



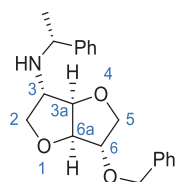
To a solution of compound **151** (500 mg, 1.66 mmol, 1.0 eq) in THF (1.7 mL) at 0°C is added sodium hydride (60% in oil) (73 mg, 1.83 mmol, 1.1 eq). After stirring under argon for 15 min, iodomethane is added (0.112 mL, 1.83 mmol, 1.1 eq) at 0°C. The suspension is stirred at room temperature for 20 hours. After completion, the reaction is quenched with water (10 mL), then volatiles are removed. Ethyl acetate (60 mL) and water (40 mL) are added and the aqueous phase is extracted with ethyl acetate (3*60 mL). The organic phase is washed with Na₂S₂O₃ (5%) (2*50 mL), brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting oil is purified by flash chromatography using pentane - ethyl acetate (1:1) to give compound **176** as a colourless oil (469 mg, 90%) : $[\alpha]_D^{25} + 79.5^\circ$ (*c* 1.01, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 2944, 2835, 1596, 1357, 1187, 1176, 1123, 1088, 1043, 946, 895, 872, 846, 816, 751 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 2.45 (s, 3H, CH₃), 3.43 (s, 1H, OCH₃), 3.50-3.55 (m, 1H, H₅), 3.88-3.95 (m, 3H, H_{5'}, H₆, H₂), 4.01 (app. d, 1H, ²J_{H₂'/H₂} = 11.1 Hz, H₂'), 4.54 (app. d, 1H, J_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.2 Hz H_{3a}), 4.69 (app. t, 1H, J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.2 Hz, H_{6a}), 4.86-4.87 (m, 1H, H₃), 7.34-7.36 (dd, 2H, J = 0.5 Hz, J = 8.4 Hz, H_{arom}), 7.78-7.80 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 21.8 (PhCH₃), 58.4 (OCH₃), 70.3 (C₅), 73.4 (C₂), 80.3 (C_{6a}), 81.6 (C₆), 84.1 (C₃), 86.0 (C_{3a}), 128.0 (2 CH_{arom}), 130.2 (2 CH_{arom}), 133.4 (C_{qarom}), 145.4 (C_{qarom}) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 337.0717, C₁₄H₁₈NaO₆S requires 337.0716.



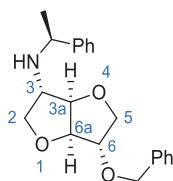
A solution of compound **176** (1.295 g, 4.12 mmol, 1 eq) in benzylamine (5 mL) is stirred at 180°C for 3 days. The excess of benzylamine is evaporated under reduced pressure and heating. Then ethyl acetate (120 mL) and water (100 mL) are added. The aqueous phase is extracted with ethyl acetate (3*120 mL). The organic phase is washed with brine (80 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated. The resulting brown oil is purified by flash chromatography using ethyl acetate-methanol (95:5) to give compound **177** as a brown oil (306 mg, 30% yield) : $[\alpha]_D^{25} + 95.1^\circ$ (*c* 1, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 2984, 2941, 2891, 1564, 1454, 1395, 1383, 1207, 1140, 1115, 1071, 1036 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 3.38-3.47 (m, 5H, H₂, H₃, CH₃), 3.62 (app. t, 1H, ²J_{H₅/H_{5'}} \approx J_{H₅/H₆} = 8.0 Hz, H₅), 3.82 (d, 1H, ²J = 12.8 Hz, CH₂Ph), 3.92 (d, 1H, ²J = 12.8 Hz, CH₂Ph), 3.95 (ddd, 1H, J_{H₆/H_{6a}} = 4.5 Hz, J_{H₆/H₅} \approx J_{H₆/H_{5'}} = (8.0+6.3)/2 = 7.3 Hz, H₆), 4.02 (dd, 1H, J_{H_{5'}/H₆} = 6.7 Hz, ²J_{H_{5'}/H₅} = 8.4 Hz, H_{5'}), 4.08-4.15 (m, 1H, H_{2'}), 4.50-4.52 (m, 1H, H_{3a}), 4.62 (app. t, 1H, J_{H_{6a}/H₆} \approx J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.5 Hz, H_{6a}), 7.26-7.36 (m, 5H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 52.2 (CH₂Ph), 58.4 (CH₃), 61.9 (C₃), 71.1 (C₅), 72.5 (C₂), 80.5 (C_{3a}), 80.9 (C_{6a}), 82.5 (C₆), 127.5 (CH_{arom}), 128.5 (2 CH_{arom}), 128.7 (2 CH_{arom}), 139.2 (C_{qarom}) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺, found 250.1440, C₁₄H₂₀NO₃ requires 250.1438.



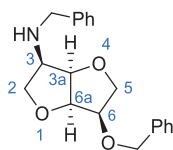
Under argon atmosphere, Pd(OH)₂/C (20%) (52 mg, 0.1 eq) was added to a solution of compound **177** (185 mg, 0.74 mmol, 1.0 eq) in anhydrous ethanol (8 mL) in a stainless steel Paar reactor. After 3 cycles purging with H₂ (P = 10 bar), the suspension was stirred at 50°C under P(H₂) = 15 bar for 24 hours. After completion, the reaction mixture was filtered through Celite[®] and then washed with ethanol (3x30 mL). After concentration, the crude residue was purified by a short flash chromatography using dichloromethane/methanol (97/3) to give compound **178** as a colourless oil (68 mg, 58%) : $[\alpha]_D^{25} + 103.7^\circ$ (*c* 0.53, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3563, 3350, 2940, 2874, 1668, 1522, 1385, 1219, 1105, 1072, 1024 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 3.35 (dd, 1H, ²J_{H₂/H_{2'}} = 8.4 Hz, ³J_{H₂/H₃} = 9.9 Hz, H₂), 3.44 (s, 3H, CH₃), 3.50 (ddd, 1H, ³J_{H₃/H_{3a}} = 4.7 Hz, ³J_{H₃/H_{2'}} = 7.4 Hz, ³J_{H₃/H₂} = 9.9 Hz, H₃), 3.59 (app. t, 1H, J_{H₅/H₆} \approx ²J_{H₅/H_{5'}} = 8.4 Hz, H₅), 3.94 (ddd, J_{H₆/H_{6a}} = 4.7 Hz, J_{H₆/H₅} \approx J_{H₆/H_{5'}} = (8.4+6.8)/2 = 7.6 Hz, 1H, H₆), 4.02 (dd, 1H, ³J_{H₅/H₆} = 6.8 Hz, ²J_{H₅/H_{5'}} = 8.4 Hz, H_{5'}), 4.05 (app. t, 1H, ³J_{H₂/H₃} \approx ²J_{H₂/H_{2'}} = 8.1 Hz, H_{2'}), 4.31 (app. t, 1H, ³J_{H_{3a}/H₃} \approx ³J_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.4 Hz, H_{3a}), 4.62 (app. t, 1H, ³J_{H_{6a}/H₆} \approx ³J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.4 Hz, H_{6a}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 56.5 (C₃), 58.4 (OCH₃), 71.1 (C₅), 74.4 (C₂), 80.9 (C_{6a}), 82.5 (C₆), 83.4 (C_{3a}) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺, found 160.0972, C₇H₁₄NO₃ requires 160.0968.



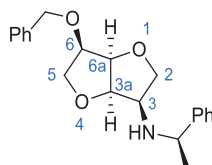
A solution of compound **148** (500 mg, 1.28 mmol) in α -(*R*)-methylbenzylamine (4 mL) is stirred at 180°C for 22 hours. The excess of methylbenzylamine is evaporated under reduced pressure and heating. The residue is dissolved in ethyl acetate (100 mL) and H₂O (80 mL) and the organic phase is washed with H₂O (3*80 mL). The organic phase is dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting brown oil is purified by flash column chromatography using dichloromethane- diethyl ether (9:1) to give compound **179** as a yellow oil (275mg, 64% yield) : $[\alpha]_D^{25} + 44.1^\circ$ (*c* 1.04, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3539, 3258, 2943, 2884, 1653, 1493, 1452, 1313, 1259, 1072, 1057, 1016, 1002, 914 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 1.36 (d, 3H, $J_{\text{CH}_3/\text{CHPh}} = 6.6$ Hz, CH₃), 3.20 (br m, 1H, H₃), 3.73-3.86 (m, 5H, H₂, H₅, CHPh), 4.03 (br m, 1H, H₆), 4.45 (dd, 1H, $J_{\text{H}_{3a}/\text{H}_3} = 0.8$ Hz, $J_{\text{H}_{3a}/\text{H}_{6a}} = 4.0$ Hz, H_{3a}), 4.57 (AB system, 2H, $^2J = 11.9$ Hz, CH₂Ph), 4.63 (br d, 1H, $J_{\text{H}_{6a}/\text{H}_{3a}} = 4.0$ Hz, H_{6a}), 7.22-7.37 (m, 10H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 24.6 (CH₃), 56.3 (CHPh), 62.3 (C₃), 71.6 (CH₂Ph), 72.2 (C₅), 72.5 (C₂), 83.3 (C₆), 85.6 (C_{6a}), 87.8 (C_{3a}), 126.7, 127.3, 127.8, 128.0, 128.6 and 128.7 (C_{arom}), 137.8 and 145.1 (C_q) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺, found 340.1895, C₂₁H₂₆NO₃ requires 340.1907.



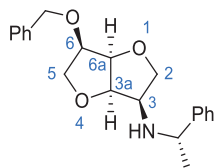
A solution of compound **148** (500 mg, 1.28 mmol) in α -(*S*)-methylbenzylamine (4 mL) is stirred at 180°C for 2 days. The excess of methylbenzylamine is evaporated under reduced pressure and heating. The residue is dissolved in dichloromethane (100 mL) and H₂O (50 mL) and the organic phase is washed with water (3*50 mL). The organic phase is dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting brown oil is purified by flash column chromatography using PE - diethyl ether (1:1) to give compound **180** as a yellow oil (229 mg, 53% yield) : $[\alpha]_D^{25}$ - 28.4° (*c* 0.99, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 2961, 2928, 2868, 1684, 1493, 1452, 1368, 1267, 1206, 1076, 910 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 1.37 (d, 3H, *J*_{CH₃/CHPh} = 6.6 Hz, CH₃), 3.15 (br m, 1H, H₃), 3.51 (dd, 1 H, *J*_{H₂/H₃} = 2.6 Hz, ²*J*_{H₂/H₂} = 9.2 Hz, H₂), 3.74 (dd, 1 H, *J*_{H₂/H₃} = 5.2 Hz, ²*J*_{H₂/H₂} = 9.2 Hz, H₂'), 3.81 (dd, 1 H, *J*_{H₅/H₆} = 4.1 Hz, ²*J*_{H₅/H₅} = 10.0 Hz, H₅), 3.88 (dd, 1 H, *J*_{H₅/H₆} = 1.4 Hz, ²*J*_{H₅/H₅} = 10.0 Hz, H₅'), 3.89 (q, 1H, *J*_{CHPh/CH₃} = 6.6 Hz, CHPh), 4.02 (br m, 1H, H₆), 4.56 and 4.62 (AB system, 2H, ²*J* = 11.9 Hz, CH₂Ph), 4.65 (m, 2H, H_{3a} and H_{6a}), 7.22 – 7.37 (m, 10H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 24.6 (CH₃), 56.6 (CHPh), 62.4 (C₃), 71.6 (CH₂Ph), 72.1 (C₅), 73.8 (C₂), 83.1 (C₆), 85.8 (C_{6a}), 87.0 (C_{3a}), 126.8, 127.3, 127.9, 128.0, 128.6 and 128.7 (C_{arom}), 137.7 (C_q) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺, found 340.1908, C₂₁H₂₆NO₃ requires 340.1907.



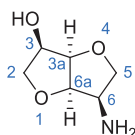
A solution of compound **150** (500 mg, 1.3 mmol, 1.0 eq) in benzylamine (4.3 mL) is stirred at 180°C for 24 hours. The excess of benzylamine is evaporated under reduced pressure and heating. Then dichloromethane is added (20 mL) with vigorous stirring. The precipitated white crystalline benzylammonium tosylate salt is then filtered off. After concentration, the resulting brown oil is purified by flash chromatography using pentane - ethyl acetate (1:1) to give compound **181** as a yellow oil (379 mg, 91% yield) : $[\alpha]_D^{25} + 117.4^\circ$ (*c* 0.54, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 2940, 2870, 1667, 1495, 1452, 1134, 953 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 3.38 (ddd, $J_{H_3/H_2} = 10.2$ Hz, $J_{H_3/H_2'} = 7.0$ Hz, $J_{H_3/H_{3a}} = 4.4$ Hz, 1H, H₃), 3.46 (dd, 1H, $J_{H_2/H_3} = 10.2$ Hz, $^2J_{H_2/H_2'} = 8.1$ Hz, H₂), 3.65 (app. t, 1H, $J_{H_5/H_5'} \approx J_{H_5/H_6} = 8.3$ Hz, H₅), 3.84 (AB system, 2H, $^2J = 12.9$ Hz, NCH₂Ph), 3.93 (dd, 1H, $J_{H_5'/H_5} = 8.7$ Hz, $J_{H_5'/H_6} = 6.7$ Hz, H_{5'}), 4.08 (ddd, $J_{H_6/H_5} \approx J_{H_6/H_5'} = 6.9$ Hz, $J_{H_6/H_{6a}} = 4.7$ Hz, 1H, H₆), 4.13 (dd, 1H, $^2J_{H_2'/H_2} \approx J_{H_2'/H_3} = (8.1+7.0)/2 = 7.5$ Hz, H_{2'}), 4.46 (app. t, 1H, $J_{H_{3a}/H_{6a}} \approx J_{H_{3a}/H_3} = 4.3$ Hz, H_{3a}), 4.55 (d, 1H, $^2J = 11.9$ Hz, OCH₂Ph), 4.59 (app. t, 1H, $J_{H_{6a}/H_{3a}} \approx J_{H_{6a}/H_6} = 4.5$ Hz, H_{6a}), 4.75 (d, 1H, $^2J = 11.9$ Hz, OCH₂Ph), 7.23-7.38 (m, 10H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 52.5 (NCH₂Ph), 62.3 (C₃), 71.4 (C₅), 72.6 (OCH₂Ph), 72.9 (C₂), 80.0 (C₆), 80.5 (C_{3a}), 81.3 (C_{6a}), 127.2 (CH_{arom}), 128.0 (CH_{arom}), 128.1 (2 CH_{arom}), 128.3 (2 CH_{arom}), 128.5 (2 CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.9 (C_{qarom}), 140.1 (C_{qarom}) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺, found 326.1749, C₂₀H₂₄NO₃ requires 326.1751.



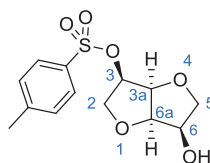
A solution of compound **150** (500 mg, 1.28 mmol) in α -(*R*)-methylbenzylamine (4 mL) is stirred at 180°C for 24 hours. The excess of methylbenzylamine is evaporated under reduced pressure and heating. The residue is dissolved in dichloromethane (100 mL) and H₂O (50 mL) and the organic phase is washed with water (3*50 mL). The organic phase is dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting brown oil is purified by flash column chromatography using pentane - ethyl acetate (6:4) to give compound **182** as a brown oil (345 mg, 79% yield) : $[\alpha]_D^{25} + 168.2^\circ$ (*c* 1.06, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 2945, 2853, 1495, 1450, 1113, 1084, 1069, 1038, 970 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 1.35 (d, 3H, J_{CH₃/CHPh} = 6.5 Hz, CH₃), 3.18 (ddd, 1H, J_{H₃/H_{3a}} = 4.5 Hz, J_{H₃/H_{2'}} = 7.6 Hz, J_{H₃/H₂} = 10.6 Hz, H₃), 3.39 (dd, J_{H₂/H_{2'}} = 8.3 Hz, J_{H₂/H₃} = 10.6 Hz, 1H, H₂), 3.67 (app. t, 1H, J_{H₅/H_{5'}} \approx J_{H₅/H₆} = 8.1 Hz, H₅), 3.91 (q, J_{CHPh/CH₃} = 6.5 Hz, 1H, CHPh), 3.92 (t, J_{H₂/H_{2'}} = 8.3 Hz, 1H, H₂), 3.94 (dd, J_{H₅/H₆} = 6.8 Hz, J_{H₅/H_{5'}} = 8.7 Hz, 1H, H_{5'}), 4.07 (ddd, 1H, J_{H₆/H_{6a}} = 4.5 Hz, J_{H₆/H_{5'}} = 6.8 Hz, J_{H₆/H₅} = 7.5 Hz, H₆), 4.43, (app. t, J_{H_{3a}/H₃} \approx J_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.5 Hz, 1H, H_{3a}), 4.51 (app. t, 1H, J_{H_{6a}/H₆} \approx J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.5 Hz, H_{6a}), 4.74 and 4.53 (AB system, 2H, ²J = 12.0 Hz, CH₂Ph), 7.23-7.37 (m, 10H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 25.3 (CH₃), 56.7 (CHPh), 60.5 (C₃), 71.4 (C₅), 72.6 (CH₂Ph), 72.7 (C₂), 80.0 (C₆), 80.1 (C_{3a}), 81.3 (C_{6a}), 126.8, 127.3, 128.0, 128.1, 128.6 and 128.7 (C_{arom}), 137.9 and 145.4 (C_q) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺, found 340.1906, C₂₁H₂₆NO₃ requires 340.1907.



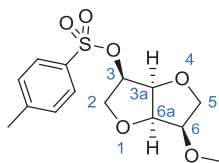
A solution of compound **150** (500 mg, 1.28 mmol) in α -(*S*)-methylbenzylamine (4 mL) is stirred at 180°C for 24 hours. The excess of methylbenzylamine is evaporated under reduced pressure and heating. The residue is dissolved in dichloromethane (100 mL) and H₂O (50 mL) and the organic phase is washed with water (3*50 mL). The organic phase is dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting brown oil is purified by flash column chromatography using pentane - ethyl acetate (1:1) to give compound **183** as a brown oil (325 mg, 75% yield) : $[\alpha]_D^{25} + 89.7^\circ$ (*c* 1.03, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 2943, 2855, 1493, 1452, 1366, 1123, 1092, 1065, 1038, 972 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 1.37 (d, 3H, $J_{\text{CH}_3/\text{CHPh}}$ = 6.5 Hz, CH₃), 3.22 (ddd, 1H, $J_{\text{H}_3/\text{H}_{3a}}$ = 4.5 Hz, $J_{\text{H}_3/\text{H}_2}$ = 7.3 Hz, $J_{\text{H}_3/\text{H}_2}$ = 10.3 Hz, H₃), 3.47 (dd, $J_{\text{H}_2/\text{H}_2'}$ = 8.3 Hz, $J_{\text{H}_2/\text{H}_3}$ = 10.3 Hz, 1H, H₂), 3.62 (app. t, 1H, $J_{\text{H}_5/\text{H}_5'}$ \approx $J_{\text{H}_5/\text{H}_6}$ = 8.3 Hz, H₅), 3.80 (q, 1H, $J_{\text{CHPh}/\text{CH}_3}$ = 6.5 Hz, CHPh), 3.89 (dd, 1H, $J_{\text{H}_5'/\text{H}_6}$ = 6.9 Hz, $J_{\text{H}_5'/\text{H}_5}$ = 8.7 Hz, H_{5'}), 4.03 (ddd, 1H, $J_{\text{H}_6/\text{H}_{6a}}$ = 4.6 Hz, $J_{\text{H}_6/\text{H}_5}$ = 6.9 Hz, $J_{\text{H}_6/\text{H}_5}$ = 7.7 Hz, H₆), 4.13-4.17 (m, 2H, H_{2'} and H_{3a}), 4.47 (app. t, 1H, $J_{\text{H}_{6a}/\text{H}_6} \approx J_{\text{H}_{6a}/\text{H}_{3a}}$ = 4.6 Hz, H_{6a}), 4.53 and 4.73 (AB system, 2H, 2J = 11.9 Hz, CH₂Ph), 7.22-7.37 (m, 10H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 24.3 (CH₃), 57.1 (CHPh), 60.4 (C₃), 71.2 (C₅), 72.6 (CH₂Ph), 73.1 (C₂), 80.0 (C₆), 80.8 (C_{6a}), 81.5 (C_{3a}), 126.8, 127.3, 128.0, 128.1, 128.6 and 128.7 (C_{arom}), 137.9 and 145.5 (Cq) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺, found 340.1901, C₂₁H₂₆NO₃ requires 340.1907.



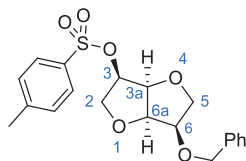
Compound **181** (203 mg, 0.62 mmol, 1 eq) is dissolved in anhydrous methanol (5 mL) under argon. Ammonium formate (197 mg, 3.12 mmol, 5 eq) and Pd/C (10%) (203 mg, 1 mass. eq) are successively added. The suspension is stirred at 50°C under argon for 21 hours. After completion, the reaction mixture is filtered through a Celite[®] bed and washed several times with methanol. After concentration, the filtrate is purified by a short flash chromatography using dichloromethane - methanol (80:20) to give compound **184** as a colourless oil (40 mg, 44%) : **IR (ATR)** ν 3401, 3219, 2953, 2367, 1651, 1259, 1124, 1018, 970 cm^{-1} ; **¹H NMR (400 MHz – CD₃OD)** δ (ppm) = 3.52-3.59 (m, 2H, H₅, H₆), 3.61 (dd, 1H, ²J_{H₂/H₂' = 9.0 Hz, J_{H₂/H₃} = 6.7 Hz, H₂), 3.94 (dd, 1H, ²J_{H₂'/H₂} = 9.0 Hz, J_{H₂'/H₃} = 6.1 Hz, H₂'), 4.07 (m, 1H, H₅'), 4.28 (ddd, J_{H₃/H₂} \approx J_{H₃/H₂'} = 6.3 Hz, J_{H₃/H_{3a}} = 4.9 Hz, H₃), 4.47-4.49 (m, 1H, H_{6a}), 4.53 (app. t, 1H, J_{H_{3a}/H_{6a}} \approx J_{H_{3a}/H₃} = 4.9 Hz, H_{3a}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CD₃OD)** δ (ppm) = 55.8 (C₆), 73.8 (C₃), 74.0 (C₅), 74.6 (C₂), 83.3 (C_{6a}), 84.2 (C_{3a}) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺, found 146.0810, C₆H₁₂NO₃ requires 146.0812 ; [M+Na]⁺, found 168.0627, C₆H₁₁NNaO₃ requires 168.0631.}



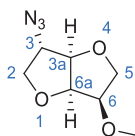
To a solution of isomannide **2** (10 g, 68 mmol, 1 eq) and pyridine (5.52 mL, 68 mmol, 1 eq) in dichloromethane (30 mL) at 0°C is added tosyl chloride (13.05 mg, 68 mmol, 1 eq). After stirring under argon for 16 hours at room temperature, the reaction mixture is acidified with aqueous HCl (2 M) to reach pH \approx 1. The aqueous phase is extracted with dichloromethane (3*50 mL). The organic phase is washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting oil is purified by flash column chromatography using pentane - ethyl acetate (5:5) to give the ditosylated compound **185** as a white solid (6.00 g, 19%), and using pentane - ethyl acetate (6:4) to give the monotosylated compound **143** as a white solid (8.91 g, 44%) : **m.p.** 106.1 - 106.9°C (EtOH) ; $[\alpha]_D^{25} + 71.1^\circ$ (*c* 1.01, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3527, 2928, 1596, 1357, 1188, 1172, 1098, 1017, 923, 883, 840, 817, 752 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 2.45 (s, 3H, CH₃), 3.54 (dd, 1H, $J_{H_5/H_6} = 7.3$ Hz, $^2J_{H_5/H_5'} = 9.4$ Hz, H₅), 3.79 (dd, 1H, $J_{H_2/H_3} = 7.6$ Hz, $^2J_{H_2/H_2'} = 9.3$ Hz, H₂), 3.95 (dd, 1H, $J_{H_5'/H_6} = 6.4$ Hz, $^2J_{H_5'/H_5} = 9.4$ Hz, H_{5'}), 4.02 (dd, 1H, $J_{H_2'/H_3} = 6.6$ Hz, $^2J_{H_2'/H_2} = 9.3$ Hz, H_{2'}), 4.26-4.30 (m, 1H, H₆), 4.42 (app. t, 1H, $J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.9$ Hz, H_{6a}), 4.49 (app. t, 1H, $J_{H_{3a}/H_3} \approx J_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.9$ Hz, H_{3a}), 4.91 (ddd, 1H, $J_{H_3/H_{3a}} = 5.1$ Hz, $J_{H_3/H_2'} = 6.6$ Hz, $J_{H_3/H_2} = 7.3$ Hz, H₃), 7.35 (d, 2H, H_{arom}), 7.83 (d, 2H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 21.8 (CH₃), 70.2 (C₂), 72.5 (C₆), 74.2 (C₅), 78.5 (C₃), 80.2 (C_{3a}), 81.5 (C_{6a}), 128.1 (2 CH_{arom}), 130.0 (2 CH_{arom}), 133.2 (C_{qarom}), 145.4 (C_{qarom}) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 323.0574, C₁₃H₁₆NaO₆S requires 323.0565.



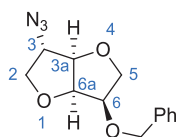
To a solution of compound **143** (1.5 g, 4.99 mmol, 1.0 eq) in THF (5 mL) at 0°C is added sodium hydride (60% weight in oil) (220 mg, 5.49 mmol, 1.1 eq). After stirring under argon for 15 min, is added iodomethane (0.339 mL, 5.49 mmol, 1.1 eq) at 0°C. The suspension is stirred at room temperature for 18 hours. After completion, the reaction is quenched with water (10 mL), then volatiles are removed. Ethyl acetate (150 mL) and water (100 mL) are added and the aqueous phase is extracted with ethyl acetate (3*150 mL). The organic phase is washed with NaS₂O₃ (5%) (3*100 mL), brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting oil is purified by flash chromatography using pentane - ethyl acetate (5:5) to give compound **186** as a colourless oil (1.497 mg, 96%) : $[\alpha]_D^{25} + 106.2^\circ$ (*c* 1.3, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 2971, 2880, 1595, 1361, 1353, 1185, 1174, 1121, 1099, 1084, 1028, 972, 936, 877, 831, 812, 792, 744 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 2.44 (s, 3H, CH₃), 3.43 (s, 1H, OCH₃), 3.61 (app. t, 1H, $J_{H_5/H_6} \approx {}^2J_{H_5/H_5'} = 8.6$ Hz, H₅), 3.79 (dd, 1H, $J_{H_2/H_3} = 7.5$ Hz, ${}^2J_{H_2/H_2'} = 9.5$ Hz, H₂), 3.91 (ddd, $J_{H_6/H_{6a}} = 4.6$ Hz, $J_{H_6/H_5'} = 6.9$ Hz, $J_{H_6/H_5} = 8.5$ Hz, 1H, H₆), 3.95 (dd, 1H, $J_{H_2'/H_3} = 6.6$ Hz, ${}^2J_{H_2'/H_2} = 9.5$ Hz, H_{2'}), 4.01 (dd, 1H, $J_{H_5'/H_6} = 6.9$ Hz, ${}^2J_{H_5'/H_5} = 8.6$ Hz, H_{5'}), 4.51 and 4.53 (m, 2H, H_{6a} and H_{3a}), 4.88 (ddd, 1H, $J_{H_3/H_{3a}} = 4.9$ Hz, $J_{H_3/H_2} \approx J_{H_3/H_2'} = 7.0$ Hz, H₃), 7.34 (dd, 2H, H_{arom}), 7.82 (d, 2H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 21.8 (PhCH₃), 58.5 (OCH₃), 70.4 (C₂), 70.9 (C₅), 78.6 (C₃), 80.0 and 80.4 (C_{3a}, C_{6a}), 81.5 (C₆), 128.1 (2 CH_{arom}), 130.0 (2 CH_{arom}), 133.4 (CqSO₂), 145.3 (CqCH₃) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 337.0717, C₁₄H₁₈NaO₆S requires 337.0716.



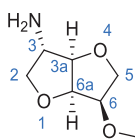
Compound **143** (1.00 g, 3.3 mmol, 1.0 eq) is dissolved in anhydrous dimethylformamide (3.5 mL) under argon in an ice bath. After addition of sodium hydride (60% in oil) (147 mg, 3.7 mmol, 1.1 eq) at 0°C, the reaction medium is stirred at 0°C for 20 min. Then benzyl bromide (0.435 mL, 3.7 mmol, 1.1 eq) is added and the reaction medium is stirred at room temperature for 24 hours. After completion, the reaction is quenched with 10 mL of water and concentrated under vacuum. The resulting oil is dissolved in ethyl acetate (60 mL) and water (50 mL). The aqueous phase is extracted with ethyl acetate (3*60 mL). The organic phase is washed with brine (50 mL), then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting oil is purified by flash column chromatography using pentane - ethyl acetate (7:3) to give compound **187** as a colourless oil (1.30 mg, 99%) : $[\alpha]_D^{25} + 112.1^\circ$ (*c* 1.01, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 2916, 1850, 1598, 1454, 1363, 1190, 1176, 1138, 1082, 1024, 912, 845, 814, 741 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 2.44 (s, 3H, CH₃Ph), 3.64 (app. t, 1H, ²J_{H₅/H_{5'}} \approx J_{H₅/H₆} = 8.7 Hz, H₅), 3.82 (dd, 1H, J_{H₂/H₃} = 7.6 Hz, ²J_{H₂/H_{2'}} = 9.4 Hz H₂), 3.91 (dd, 1H, J_{H₅/H₆} = 6.9 Hz, ²J_{H₅/H_{5'}} = 8.7 Hz, H_{5'}), 3.97 (dd, 1H, J_{H₂/H₃} = 6.6 Hz, ²J_{H₂/H_{2'}} = 9.4 Hz, H_{2'}), 4.01-4.06 (m, 1H, H₆), 4.46-4.50 (m, 2H, H_{3a}, H_{6a}), 4.61 (AB system, 2H, ²J = 11.8 Hz, CH₂Ph), 4.87 (ddd, J_{H₃/H₂} \approx J_{H₃/H_{2'}} \approx 7.1 Hz, J_{H₃/H_{3a}} = 4.9 Hz, 1H, H₃), 7.27-7.35 (m, 7H, H_{arom}), 7.82 (d, 2H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 21.8 (CH₃Ph), 70.3 (C₂), 71.2 (C₅), 72.7 (CH₂Ph), 78.6 (C₃), 79.0 (C₆), 80.2 and 80.3 (C_{3a} and C_{6a}), 128.0 (2 CH_{arom}), 128.1 (2 CH_{arom}), 128.2 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 130.0 (2 CH_{arom}), 133.4 (C_{qarom}), 137.6 (C_{qarom}), 145.2 (C_{qarom}) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 413.1030, C₂₀H₂₂NaO₆S requires 413.1035.



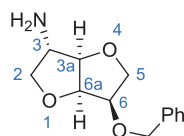
Compound **186** (1.496 g, 4.68 mmol, 1 eq) is dissolved in dry dimethylformamide (47 mL) under argon. Sodium azide (912 mg, 14.0 mmol, 3 eq) is added. The suspension is stirred under argon at 140°C for 17 hours. After completion, the mixture is cooled at room temperature and dimethylformamide is removed using vacuum evaporation. The resulting oil is dissolved in ethyl acetate (150 mL) and water (100 mL). The aqueous phase is extracted with ethyl acetate (4*120 mL). The organic phases are combined, washed with brine (80 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting yellow oil is purified by flash chromatography using pentane - ethyl acetate (8:2) to give compound **188** as a colourless oil (547 mg, 64% yield) : $[\alpha]_D^{25} + 94.4^\circ$ (*c* 0.5, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 2942, 2881, 2098, 1466, 1256, 1221, 1138, 1097, 1075, 044, 1019, 924, 844, 829, 758 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 3.47 (s, 3H, CH₃), 3.61 (ddd, 1H, $J_{H_5/H_{6a}} = 0.4$ Hz, $J_{H_5/H_6} = 10.1$ Hz, $^2J_{H_5/H_{5'}} = 11.8$ Hz, H₅), 3.92-3.97 (m, 2H, H_{5'}, H₆), 3.99-4.04 (m, 3H, H₂, H_{2'}, H₃), 4.52 (dd, 1H, $J_{H_{3a}/H_3} = 0.9$ Hz, $J_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.3$ Hz, H_{3a}), 4.68 (app. t, 1H, $J_{H_{6a}/H_6} \approx J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.3$ Hz, H_{6a}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 58.5 (CH₃), 66.5 (C₃), 70.6 (C₅), 72.9 (C₂), 80.4 (C_{6a}), 81.7 (C₆), 86.7 (C_{3a}) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 208.0694, C₇H₁₁NaN₃O₃ requires 208.0693.



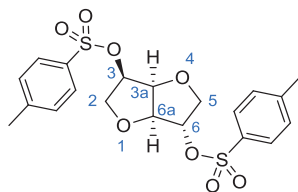
Compound **187** (2.60 g, 6.7 mmol, 1 eq) is dissolved in dry dimethylformamide (60 mL) under argon. Sodium azide (1.30 g, 20 mmol, 3 eq) is added. The suspension is stirred under argon at 140°C for 22 hours. After completion, the mixture is cooled at room temperature and dimethylformamide is removed using rotary evaporator. The resulting oil is dissolved in ethyl acetate (60 mL) and water (50 mL). The aqueous phase is extracted with ethyl acetate (4*60 mL). The organic phases are combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting yellow oil is purified by flash column chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (9:1) to give compound **189** as a colourless oil (1.37 g, 78% yield) : $[\alpha]_D^{25} + 123.4^\circ$ (*c* 0.35, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 2946, 2878, 2099, 1723, 1454, 1256, 1131, 1099, 1019, 966, 845, 738 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 3.67 (dd, 1H, ²J_{H₅/H_{5'}} = 9.0 Hz, J_{H₅/H₆} = 7.4 Hz, H₅), 3.86 (dd, 1H, ²J_{H_{5'}/H₅} = 9.0 Hz, J_{H_{5'}/H₆} = 6.5 Hz, H_{5'}), 4.0-4.02 (m, 1H, H₃), 4.04-4.06 (m, 2H, H₂, H_{2'}), 4.09 (ddd, 1H, J_{H₆/H₅} \approx J_{H₆/H_{5'}} = 7.1 Hz, J_{H₆/H_{6a}} = 4.7 Hz, H₆), 4.49 (d, 1H, J_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.4 Hz, H_{3a}), 4.59 (AB system, 1H, ²J = 11.8 Hz, CH₂Ph), 4.68 (app. t, 1H, J_{H_{6a}/H₆} \approx J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.6 Hz, H_{6a}), 4.78 (AB system, 1H, ²J = 11.8 Hz, CH₂Ph), 7.28-7.38 (m, 5H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 66.5 (C₃), 71.0 (C₅), 72.7 (CH₂Ph), 72.9 (C₂), 79.1 (C₆), 80.8 (C_{6a}), 86.7 (C_{3a}), 128.0 (2 CH_{arom}), 128.1 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.7 (C_{qarom}) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 284.1004, C₁₃H₁₅N₃NaO₃ requires 284.1006.



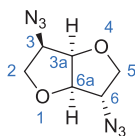
Compound **188** (381 mg, 2.06 mmol, 1.0 eq) is dissolved in dry methanol (5 mL) under argon. Pd/C (10%) (38 mg, 10% weight) is added. After 3 vacuum-argon cycles and 3 vacuum-hydrogen cycles, the suspension is stirred at room temperature under H₂ (P = 1 bar) for 24 hours. After completion, the reaction mixture is filtered through a Celite[®] bed and then washed several times with methanol. After concentration, the filtrate is purified by a short flash chromatography using dichloromethane - methanol (95:5) to give compound **190** as a colourless oil (288 g, 88%) : $[\alpha]_D^{25} + 93.8^\circ$ (*c* 0.40, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3434, 2943, 2880, 1661, 1609, 1466, 1385, 1219, 1133, 1064, 1015, 834, 712 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 3.44 (s, 3H, CH₃), 3.48-3.51 (m, 1H, H₃), 3.53-3.59 (m, 1H, H₅), 3.72 (dd, 1H, *J*_{H₂/H₃} = 1.2 Hz, ²*J*_{H₂/H_{2'}} = 9.3 Hz, H₂), 3.87-3.93 (m, 2H, H₅, H_{6'}), 3.96 (dd, 1H, *J*_{H₅'/H₆} = 4.3 Hz, ²*J*_{H₅'/H₅} = 9.3 Hz, H_{5'}), 4.28 (app. d, 1H, *J*_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.2 Hz, H_{3a}), 4.67 (app. t, 1H, *J*_{H_{6a}/H₆} ≈ *J*_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.2 Hz, H_{6a}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 58.3 (CH₃), 58.8 (C₃), 70.1 (C₅), 76.4 (C₂), 79.7 (C_{6a}), 81.9 (C₆), 90.1 (C_{3a}) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺, found 160.0969, C₇H₁₄NO₃ requires 160.0968.



Compound **189** (309 mg, 1.18 mmol, 1 eq) is dissolved in anhydrous methanol (24 mL) under argon before adding Pd/C (10%) (31 mg, 0.1 mass. eq). After 3 vacuum-argon cycles and 3 vacuum-hydrogen cycles, the suspension is stirred at room temperature under H₂ (atmospheric pressure) for 40 hours. After completion, the reaction mixture is filtered through a Celite[®] bed and then washed several times with methanol. After concentration, the filtrate is purified by short flash chromatography using dichloromethane - methanol (9:1) to give compound **191** as a colourless oil (165 mg, 59%) : $[\alpha]_D^{25} + 88.4^\circ$ (c 0.62, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3373, 2944, 2873, 1662, 1453, 1129, 1095, 1081, 1070, 1023 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 3.53 (app. d, 1H, $J_{H_3/H_2} = 3.6$ Hz, H₃), 3.64 (dd, 1H, $J_{H_5/H_6} = 8.1$ Hz, $^2J_{H_5/H_5'} = 8.6$ Hz, H₅), 3.77 (app. d, 1H, $^2J_{H_2/H_2'} = 9.3$ Hz, H₂), 3.85 (dd, 1H, $J_{H_5'/H_6} = 6.7$ Hz, $^2J_{H_5'/H_5} = 8.6$ Hz, H_{5'}), 4.02-4.07 (m, 2H, H_{2'}, H₆), 4.28 (app. d, $J_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.3$ Hz, H_{3a}), 4.57 (d, 1H, $^2J = 11.9$ Hz, CH₂Ph), 4.68 (app. t, 1H, $J_{H_{6a}/H_6} \approx J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.3$ Hz, H_{6a}), 4.78 (2d, 2H, $^2J = 11.9$ Hz, CH₂Ph), 7.27-7.38 (m, 5H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 58.8 (C₃), 70.5 (C₅), 72.6 (CH₂Ph), 76.5 (C₂), 79.3 (C₆), 80.1 (C_{6a}), 90.2 (C_{3a}), 128.0 (CH_{arom}), 128.1 (2 CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.9 (C_{qarom}) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺, found 236.1277, C₁₃H₁₈NO₃ requires 236.1281.

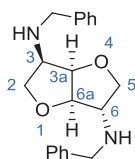


To a solution of isosorbide **1** (10 g, 68 mmol, 1 eq) in pyridine (30 mL) at 0°C is slowly added a solution of tosyl chloride (39.138 g, 205 mmol, 3 eq) in pyridine (90 mL). After stirring under argon for 3 hours the reaction medium is placed in the refrigerator overnight. The mixture is then poured onto ice-water (200 mL) and stirred for 1 h. The resulting suspension is filtered and the white solid obtained is subsequently ground and washed with water, aqueous HCl (0.2 M) to reach pH \approx 1, then water. The crude product is recrystallized from ethanol to give compound **154** as a white solid (30.053 g, 97%) : **m.p.** 111.6 - 113.1°C (EtOH) ; $[\alpha]_D^{25} + 56.1^\circ$ (*c* 1, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 2942, 1597, 1366, 1352, 1190, 1176, 1088, 967, 910, 878, 814, 748 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 2.45 (s, 6H, CH₃Ph), 3.69 (dd, 1H, $J_{H_2/H_3} = 6.4$ Hz, $^2J_{H_2/H_2'} = 9.8$ Hz, H₂), 3.84 (dd, 1H, $J_{H_2'/H_3} = 6.2$ Hz, $^2J_{H_2'/H_2} = 9.8$ Hz, H_{2'}), 3.86 (dd, 1H, $J_{H_5/H_6} = 3.5$ Hz, $^2J_{H_5/H_5'} = 11.4$ Hz, H₅), 3.95 (d, $^2J_{H_5'/H_5} = 11.4$ Hz, H_{5'}), 4.48 (d, 1H, $J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.5$ Hz, H_{6a}), 4.60 (t, 1H, $J_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.5$ Hz, H_{3a}), 4.84 (m, 2H, H₃ and H₆), 7.35 (m, 4H, H_{arom}), 7.78 (m, 4H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 21.8 (2 CH₃Ph), 69.9 (C₂), 73.4 (C₅), 78.4 (C₃), 80.5 (C_{3a}), 83.4 (C₆), 85.7 (C_{6a}), 128.0 (2 CH_{arom}), 128.1 (2 CH_{arom}), 130.1 (2 CH_{arom}), 130.3 (2 CH_{arom}), 133.1, 133.2, 145.5 and 145.6 (4 C_{qarom}) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 477.0664, C₂₀H₂₂NaO₈S₂ requires 477.0648.

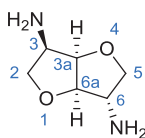


Sodium azide (47 mg, 0.73 mmol, 2.2 eq) is added to a solution of compound **154** (150 mg, 0.33 mmol, 1 eq) in dimethylformamide (3 mL) under Argon. The suspension is stirred at 140°C for 41 hours. After completion, water is added (10 mL) and the resulting water phase is extracted with diethyl ether (5*25 mL). The organic phase is washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting yellow oil is purified by flash column chromatography using pentane - ethyl acetate (7:3) giving compound **196** as a colourless oil (19 mg, 30%) : ¹H NMR (300 MHz – CDCl₃) : 3.65-3.72 (m, 1H), 3.89-3.96 (m, 2H), 4.02-4.07 (m, 2H), 4.51 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.80 (t, J = 4.5 Hz, 1H).

197 (3*R*,3*aR*,6*S*,6*aR*)-*N,N'*-Dibenzylhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3,6-diamine ^[128]

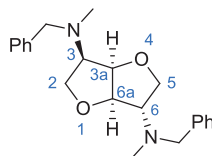


A solution of compound **154** (2.77 g, 6.1 mmol, 1 eq) in benzylamine (25 mL) is stirred at 180°C for 24 hours. The excess of benzylamine is evaporated under reduced pressure and heating. Then dichloromethane is added (20 mL) with vigorous stirring. The precipitated white crystalline benzylammonium tosylate salt is then filtered off. After concentration, the resulting brown oil is purified by flash chromatography using dichloromethane - methanol (9:1) to give compound **197** as a yellow oil (1.70 g, 86% yield) : [α]_D²⁵ + 73.9° (c 1, CHCl₃) ; IR (ATR) ν 3314, 2936, 2864, 1495, 1452, 1070, 1028, 907 cm⁻¹ ; ¹H NMR (400 MHz – CDCl₃) δ (ppm) = 3.30-3.38 (m, 3H, H₂, H₃, H₆), 3.76-3.80 (m, 2H, H₅, NCH₂Ph), 3.83 (s, 2H, NCH₂Ph), 3.92-3.96 (m, 2H, NCH₂Ph, H_{5'}), 4.00 (ddd, 1H, J_{H₂/H_{3a}} = 1.4 Hz, ²J_{H₂/H₂} = ³J_{H₂/H₃} = 5.8 Hz, H_{2'}), 4.49 (dd, 1H, J_{H_{6a}/H₆} = 1.3 Hz, J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.1 Hz, H_{6a}), 4.61 (m, 1H, H_{3a}), 7.24-7.38 (m, 10H, H_{arom}) ; ¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃) δ (ppm) = 52.3 and 52.5 (2 CH₂Ph), 62.0 (C₃), 65.6 (C₆), 71.4 (C₂), 74.0 (C₅), 80.0 (C_{3a}), 88.2 (C_{6a}), 127.2 (CH_{arom}), 127.3 (CH_{arom}), 128.2 (2 CH_{arom}), 128.3 (2 CH_{arom}), 128.5 (2 CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 139.8 (C_{qarom}), 140.2 (C_{qarom}) ; HRMS (ESI) [M+H]⁺, found 325.1903, C₂₀H₂₅N₂O₂ requires 325.1911.



Under argon atmosphere, Pd(OH)₂/C (20%) (223 mg, 0.318 mmol, 0.1 eq) was added to a solution of compound **197** (1.032 mg, 3.18 mmol, 1.0 eq) in methanol (32 mL) in a stainless steel Parr reactor. After 3 cycles purging with H₂ (P = 15 bar), the suspension was stirred at 50°C under P(H₂) = 15 bar for 24 hours. After completion, the reaction mixture was filtered through Celite[®] and then washed with ethanol (3 x 20 ml). The filtrate is concentrated to give compound **192** as a beige oil which crystallizes on standing (441 mg, 96%) : $[\alpha]_D^{25} + 60.2^\circ$ (*c* 0.45, MeOH) ; **IR (ATR)** ν 3414, 2876, 1595, 1493, 1105, 1038, 945 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – D₂O)** δ (ppm) = 3.33 (dd, 1H, $J_{H_2/H_3} = 8.5$ Hz, $^2J_{H_2/H_2'} = 9.9$ Hz, H₂), 3.49-3.55 (m, 2H, H₃, H₆), 3.78 (app. d, 1H, $^2J_{H_5/H_5'} = 9.7$ Hz, H₅), 3.91 (dd, 1H, $J_{H_5'/H_6} = 4.4$ Hz, $^2J_{H_5'/H_5} = 9.7$ Hz, H_{5'}), 4.00 (app. t, 1H, $^2J_{H_2'/H_2} \approx J_{H_2'/H_3} \approx 8.0$ Hz, H_{2'}), 4.49 (app. d, 1H, $J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.1$ Hz, H_{6a}), 4.58 (app. t, 1H, $J_{H_{3a}/H_{6a}} \approx J_{H_{3a}/H_3} = 4.1$ Hz, H_{3a}) ; **¹³C NMR (100 MHz – D₂O)** δ (ppm) = 55.8 (C₃), 59.2 (C₆), 73.1 (C₂), 76.5 (C₅), 83.6 (C_{3a}), 90.3 (C_{6a}) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺, found 145.0969, C₆H₁₃N₂O₂ requires 145.0972.

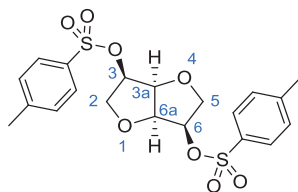
198 **(3*R*,3*aR*,6*S*,6*aR*)-*N,N'*-Dibenzyl-*N,N'*-dimethylhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3,6-diamine**



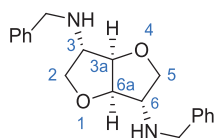
Compound **154** (500 mg, 1.1 mmol) is dissolved in *N*-methylbenzylamine (4 mL) under argon and stirred at 180°C for 24 hours. The excess of *N*-methylbenzylamine is evaporated under reduced pressure and heating. The resulting oil is dissolved in dichloromethane (100 mL) and washed with water (100 mL) and brine (100 mL). The organic phase is dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated. The resulting brown oil is purified by flash column chromatography using dichloromethane - methanol (95:5) to give quantitatively compound **198** as a yellow oil (311 mg, 80%) : **IR (ATR)** ν 2940, 2851, 2791, 1667, 1495, 1452, 1368, 1038, 1028, 899 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 2.16 (s, 3H, NCH₃_A), 2.24 (s, 3H, NCH₃_B), 2.80 (ddd, 1H, $J_{H_3/H_{3a}}$ = 4.8 Hz, J_{H_3/H_2} = 6.7 Hz, J_{H_3/H_2} = 10.7 Hz, H₃), 3.04 (ddd, 1H, $J_{H_6/H_{6a}}$ = 2.8 Hz, J_{H_6/H_5} = 6.8 Hz, J_{H_6/H_5} = 8.0 Hz, H₆), 3.41 (d, 1H, 2J = 13.2 Hz, NCH₂Ph_A), 3.50 (d, 1H, 2J = 13.0 Hz, NCH₂Ph_B), 3.71 (dd, 1H, J_{H_5/H_6} = 8.0 Hz, J_{H_5/H_5} = 9.1 Hz, H₅), 3.73 (d, 1H, 2J = 13.2 Hz, NCH₂Ph_{A'}), 3.76 (dd, 1H, J_{H_2/H_2} = 7.9 Hz, J_{H_2/H_3} = 10.7 Hz, H₂), 3.85 (d, 1H, 2J = 13.0 Hz, NCH₂Ph_{B'}), 3.99 (dd, 1H, J_{H_2/H_2} = 7.9 Hz, J_{H_2/H_3} = 6.7 Hz, H_{2'}), 4.26 (dd, 1H, J_{H_5/H_6} = 6.8 Hz, J_{H_5/H_5} = 9.1 Hz, H_{5'}), 4.55 (app. t, $J_{H_{3a}/H_{6a}} \approx J_{H_{3a}/H_3}$ = 4.8 Hz, H_{3a}), 4.73 (dd, 1H, J_{H_{6a}/H_6} = 2.8 Hz, $J_{H_{6a}/H_{3a}}$ = 4.8 Hz, H_{6a}), 7.28-7.36 (m, 10H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 40.1 (NCH₃_A), 41.1 (NCH₃_B), 60.6 (NCH₂Ph_A), 61.2 (NCH₂Ph_B), 68.4 (C₃), 69.7 (C₂), 72.4 (C₅), 72.9 (C₆), 82.1 (C_{3a}), 87.8 (C_{6a}), 127.2, 127.3, 128.3, 128.4, 129.1, 129.8 (C_{arom}), 137.4 and 138.6 (C_q) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺, found 353.2231, C₂₂H₂₉N₂O₂ requires 353.2224.



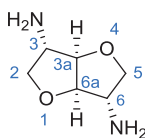
Compound **198** (887 mg, 2.51 mmol, 1 eq) is dissolved in anhydrous methanol (20 mL) under argon. Ammonium formate (794 mg, 12.6 mmol, 5 eq) and Pd/C (10%) (900 mg, 1 mass eq) are successively added. The suspension is stirred at 50°C under argon for 3 days. After completion, the reaction mixture is filtered through a Celite[®] bed and washed several times with methanol. After concentration, the filtrate is recrystallized from ethanol - diethyl ether (1:3) to give compound **199** as a yellow oil (434 mg, quantitative) : $[\alpha]_D^{25} + 42.3^\circ$ (*c* 1.04, MeOH) ; **IR (ATR)** ν 3385, 2960, 2717, 2453, 1643, 1466, 1425, 1107, 1049, 1016, 974 cm^{-1} ; **¹H NMR (400 MHz – CD₃OD)** δ (ppm) = 2.79 (s, 3H, NCH₃ *exo*), 2.80 (s, 3H, NCH₃ *endo*), 3.88 (m, 1H, H₆), 3.87-3.97 (m, 2H, H₂, H₃), 4.16 (dd, 1H, $J_{\text{H}_5/\text{H}_6} = 3.7$ Hz, $^2J_{\text{H}_5/\text{H}_5} = 11.0$ Hz, H₅), 4.23 (dd, 1H, $J_{\text{H}_2'/\text{H}_3} = 6.6$ Hz, $^2J_{\text{H}_2'/\text{H}_2} = 9.0$ Hz, H_{2'}), 4.35 (dd, 1H, $J_{\text{H}_5'/\text{H}_6} = 5.7$ Hz, $^2J_{\text{H}_5'/\text{H}_5} = 11.0$ Hz, H_{5'}), 4.96 (m, 1H, H_{6a}), 4.99 (m, 1H, H_{3a}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CD₃OD)** 32.6 (NCH₃ *exo*), 33.3 (NCH₃ *endo*), 62.1 (C₃), 65.9 (C₆), 69.4 (C₂), 71.7 (C₅), 81.4 (C_{3a}), 86.4 (C_{6a}) ; $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 173.1282, C₈H₁₇N₂O₂ requires 173.1285.



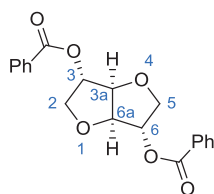
To a solution of isomannide **2** (5 g, 34 mmol, 1.0 eq) in pyridine (15 mL) at 0°C is slowly added a solution of tosyl chloride (16.3 g, 86 mmol, 2.5 eq) in pyridine (35 mL). The reaction medium is stirred under argon for 3 hours at 0°C and then at room temperature for 20 hours. The mixture is then poured onto ice-water (100 mL) and stirred for 1 h. The resulting suspension is filtered and the white solid obtained is subsequently ground and washed with water, aqueous HCl (0.2 M) to reach pH \approx 1, and finally water. The crude product is recrystallized from ethanol to give compound **185** as a white solid (15.144 g, 98%) : **m.p.** 88.5 - 89.3°C (EtOH) ; $[\alpha]_D^{25} + 92.1^\circ$ (*c* 1.04, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 2947, 1597, 1364, 1190, 1175, 1037, 1021, 995, 914, 812, 788, 733 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 2.44 (s, 6H, CH₃Ph), 3.72 (dd, 2H, $J_{H_2/H_3} = J_{H_5/H_6} = 7.7$ Hz, $^2J_{H_2/H_2'} = ^2J_{H_5/H_5'} = 9.5$ Hz, H₂, H₅), 3.91 (dd, 2H, $J_{H_2'/H_3} = J_{H_5'/H_6} = 6.7$ Hz, $^2J_{H_2'/H_2} = ^2J_{H_5'/H_5} = 9.5$ Hz, H_{2'}, H_{5'}), 4.47 (dt, 2H, $J_{H_{3a}/H_3} = J_{H_{6a}/H_6} \approx J_{H_{3a}/H_6} = J_{H_{6a}/H_3} = 3.2$ Hz, $J_{H_{3a}/H_{6a}} = J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.6$ Hz, H_{3a}, H_{6a}), 4.84 (m, 2H, H₃, H₆), 7.34 (d, 4H, H_{arom}), 7.80 (d, 4H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 21.8 (2 CH₃Ph), 70.2 (C₂, C₅), 78.0 (C₃, C₆), 80.1 (C_{3a}, C_{6a}), 128.1 (4 CH_{arom}), 130.1 (4 CH_{arom}), 133.1 (2 C_{qarom}), 145.4 (2 C_{qarom}) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 477.0663, C₂₀H₂₂NaO₈S₂ requires 477.0648.



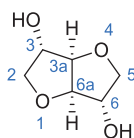
A solution of compound **185** (2.00 g, 4.4 mmol, 1 eq) in benzylamine (6 mL) is stirred at 180°C for 24 hours. The excess of benzylamine is evaporated under reduced pressure and heating. Then dichloromethane is added (20 mL) with vigorous stirring. The precipitated white crystalline benzylammonium tosylate salt is then filtered off. After concentration, the resulting brown oil is purified by flash chromatography using dichloromethane - methanol (8:2) to give compound **200** as a yellow oil (1.33 g, 93% yield) : $[\alpha]_D^{25} + 28.6^\circ$ (*c* 1, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3314, 2934, 2870, 1493, 1452, 1072, 907 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 1.44 (br s, 2H, NH), 3.35 (dd, 2H, $J_{H_3/H_2} = J_{H_6/H_5} = 3.2$ Hz, $J_{H_3/H_2'} = J_{H_6/H_5'} = 4.9$ Hz, H₃, H₆), 3.69 (dd, 2H, $J_{H_2/H_3} = J_{H_5/H_6} = 3.1$ Hz, $^2J_{H_2/H_2'} = ^2J_{H_5/H_5'} = 9.3$ Hz, H₂, H₅), 3.84 (AB system, 2H, $^2J = 13.2$ Hz, CH₂Ph), 3.93 (dd, 2H, $J_{H_2'/H_3} = J_{H_5'/H_6} = 4.9$ Hz, $^2J_{H_2'/H_2} = ^2J_{H_5'/H_5} = 9.3$ Hz, H_{2'}, H_{5'}), 4.55 (s, 2H, H_{3a}, H_{6a}), 7.23-7.37 (m, 10H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 52.2 (2 CH₂Ph), 64.2 (C₃, C₆), 72.9 (C₂, C₅), 87.3 (C_{3a}, C_{6a}), 127.3 (2 CH_{arom}), 128.3 (4 CH_{arom}), 128.6 (4 CH_{arom}), 139.8 (2 C_{qarom}) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺, found 325.1913, C₂₀H₂₅N₂O₂ requires 325.1911.



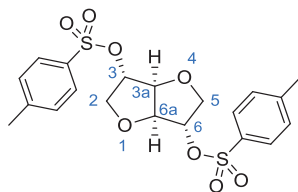
Under argon atmosphere, Pd(OH)₂/C (20%) (433 mg, 0.616 mmol, 0.1 eq) was added to a solution of compound **200** (2.00 g, 6.16 mmol, 1.0 eq) in anhydrous methanol (62 mL) in a stainless steel Parr reactor. After 3 cycles purging with H₂ (P = 15 bar), the suspension was stirred at 50°C under P(H₂) = 15 bar for 24 hours. After completion, the reaction mixture was filtered through Celite[®] and then washed with ethanol (3 x 30 ml). The filtrate is concentrated to give compound **129** as a beige oil which crystallizes on standing (880 mg, 99%) : $[\alpha]_D^{25} + 36.5^\circ$ (*c* 0.50, MeOH) ; IR (ATR) ν 3356, 3292, 2945, 2866, 1666, 1593, 1521, 1030, 1005, 819 cm⁻¹ ; ¹H NMR (400 MHz – CD₃OD) δ (ppm) = 3.60 (dd, 2H, J_{H₃/H₂} = J_{H₆/H₅} = 2.8 Hz, J_{H₃/H₂'} = J_{H₆/H₅'} = 4.9 Hz, H₃, H₆), 3.76 (dd, 2H, J_{H₂/H₃} = J_{H₅/H₆} = 2.8 Hz, ²J_{H₂/H₂'} = ²J_{H₅/H₅'} = 10.0 Hz, H₂, H₅), 3.99 (dd, 2H, J_{H₂'/H₃} = J_{H₅'/H₆} = 4.9 Hz, ²J_{H₂'/H₂} = ²J_{H₅'/H₅} = 10.0 Hz, H₂', H₅'), 4.65 (2H, s, H_{3a}, H_{6a}) ; ¹³C NMR (100 MHz – CD₃OD) δ (ppm) = 58.4 (C₃, C₆), 73.5 (C₂, C₅), 88.1 (C_{3a}, C_{6a}) ; HRMS (ESI) [M+H]⁺, found 145.0968, C₆H₁₃N₂O₂ requires 145.0972.



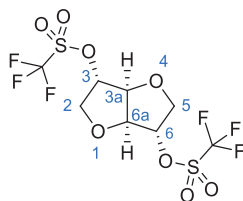
Isomannide **2** (4 g, 27.4 mmol, 1 eq) is dissolved in dry THF (60 mL) under argon and cooled in an ice bath. Triphenylphosphine (15.785 g, 60.2 mmol, 2.2 eq) then benzoic acid (7.351 g, 60.2 mmol, 2.2 eq) are added at 0°C. After complete dissolution, DIAD (11.85 mL, 60.2 mmol, 2.2 eq) is added dropwise at 0°C. The reaction medium is stirred at room temperature for 3 days. After completion, THF is removed and the resulting yellow oil is purified by flash column chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (85:15) to give compound **201** as a colourless oil which crystallizes on standing (8.426 g, 87%) : **IR (ATR)** ν 2959, 2876, 1719, 1450, 1261, 1094, 1069, 1026, 964 cm^{-1} ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 4.11 and 4.14 (AB system, 2*2H, $^2J_{\text{H}_2/\text{H}_2} = ^2J_{\text{H}_5/\text{H}_5} = 10.6$ Hz, H₂, H_{2'}, H₅, and H_{5'}), 4.88 (s, 2H, H_{3a}, H_{6a}), 5.49-5.52 (m, 2H, H₃, H₆), 7.45 (t, 4H, H_{arom}), 7.58 (t, 4H, H_{arom}), 8.04 (dd, 2H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 72.7 (C₂, C₅), 78.1 (C₃, C₆), 85.6 (C_{3a}, C_{6a}), 128.5 (C_{arom}), 129.4 (C_q), 129.8 and 133.5 (C_{arom}), 165.5 (C=O) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 377.0980, C₂₀H₁₈NaO₆ requires 377.0996.



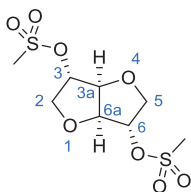
To a suspension of compound **201** (8.43 g, 23.8 mmol, 1 eq) in anhydrous methanol (40 mL) under argon is added a solution of aqueous NaOH (10%) (40 mL, 99.9 mmol, 4.2 eq). The suspension is stirred under argon at room temperature for 4 days. After evaporation of the methanol, the residue is dissolved in water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL). Aqueous HCl (1M) is added to reach pH \approx 2. Benzoic acid is removed by extraction with ethyl acetate (2*100 mL). After concentration of the aqueous phase, NaCl is removed by hot filtration in acetone. The filtrate is evaporated to give isoidide **3** as a slightly yellow solid (3.33 g, 96%) : **m.p.** 38.8 - 40.7 °C (acetone) ; $[\alpha]_D^{25} +15.9^\circ$ (*c* 1.05, MeOH) ; **IR (ATR)** ν 3480, 3337, 3244, 3132, 2959, 2945, 2889, 1703, 1634, 1435, 1312, 1277, 1192, 1101, 1064, 1049, 1036, 974 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz – CD_3OD)** δ (ppm) = 3.75 (dd, 2H, $J_{\text{H}_2/\text{H}_3} = J_{\text{H}_5/\text{H}_6} = 2.9$ Hz, $^2J_{\text{H}_2/\text{H}_2'} = ^2J_{\text{H}_5/\text{H}_5'} = 9.7$ Hz, H₂, H₅), 3.78 (dd, 2H, $J_{\text{H}_2'/\text{H}_3} = J_{\text{H}_5'/\text{H}_6} = 1.5$ Hz, $^2J_{\text{H}_2'/\text{H}_2} = ^2J_{\text{H}_5'/\text{H}_5} = 9.7$ Hz, H_{2'}, H_{5'}), 4.17 (m, 2H, H₃, H₆), 4.49 (2H, s, H_{3a}, H_{6a}) ; **^{13}C NMR (100 MHz – CD_3OD)** δ (ppm) = 75.4 (C₂, C₅), 76.7 (C₃, C₆), 88.6 (C_{3a}, C_{6a}). **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 169.0464, C₆H₁₀NaO₄ requires 169.0471.



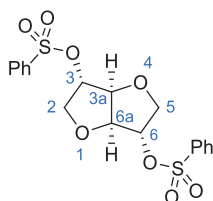
To a solution of isoidide **3** (384 mg, 2.6 mmol, 1 eq) in pyridine (5 mL) at 0°C under argon is added tosyl chloride (1.503 g, 7.9 mmol, 3 eq). The reaction medium is stirred under argon for 3 hours and then placed in the refrigerator overnight. Then the reaction mixture is acidified with HCl (2M) to reach pH = 1 and extracted with ethyl acetate (4*100 mL). The organic phases are gathered, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting solid is recrystallized from ethanol to give compound **202** as a white solid (865 mg, 72%) : **m.p.** 102.8 - 104.9 (EtOH) ; $[\alpha]_D^{25} + 31.1^\circ$ (*c* 1.07, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 1597, 1358, 1344, 1177, 1096, 1080, 1042, 959 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 2.46 (s, 6H, CH₃), 3.77 (dd, 2H, $J_{H_2/H_3} = J_{H_5/H_6} = 11.1$ Hz, $^2J_{H_2/H_2'} = ^2J_{H_5/H_5'} = 3.3$ Hz, H₂, H₅), 3.95 (dd, 2H, $J_{H_2'/H_3} = J_{H_5'/H_6} = 0.9$ Hz, $^2J_{H_2'/H_2} = ^2J_{H_5'/H_5} = 11.1$ Hz, H_{2'}, H_{5'}), 4.57 (s, 2H, H_{3a}, H_{6a}), 4.86 (br. d, 2H, $J_{H_3/H_2} = J_{H_6/H_5} = 3.3$ Hz, H₃, H₆), 7.36 (d, 4H, H_{arom}), 7.77 (d, 4H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 21.8 (CH₃), 72.5 (C₂, C₅), 82.6 (C₃, C₆), 85.3 (C_{3a}, C_{6a}), 128.0 and 130.3 (C_{arom}), 133.2 and 145.7 (C_q) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 477.0631, C₂₀H₂₂NaO₈S₂ requires 477.0648.



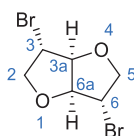
To a solution of isoidide **3** (200 mg, 1.4 mmol, 1 eq) in dichloromethane (4.3 mL) at 0°C under argon is added pyridine (0.55 mL, 6.8 mmol, 5 eq) then triflic anhydride (0.57 mL, 3.4 mmol, 2.5 eq) are added dropwise. The reaction mixture is stirred at 0°C under argon for 2 hours. After completion, the reaction mixture is diluted with dichloromethane (50 mL) and acidified with HCl (2M) to reach pH = 1. The aqueous phase is extracted with dichloromethane (3*50 mL). The organic phase is washed with H₂O (2*30 mL) and brine (30 mL). The organic phase is dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give compound **203** as a brown oil which crystallizes on standing (553 mg, 99%) : $[\alpha]_D^{25} + 35.0^\circ$ (*c* 1.07, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 1408, 1369, 1244, 1209, 1184, 1138, 1105, 945 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 4.00 (dd, 2H, $J_{H_2/H_2'} = J_{H_5/H_5'} = 12.1$ Hz, $J_{H_2/H_3} = J_{H_5/H_6} = 3.2$ Hz, H₂, H₅), 4.23 (d, 2H, $J_{H_2'/H_2} = J_{H_5'/H_5} = 12.1$ Hz, H_{2'}, H_{5'}), 4.92 (s, 2H, H_{3a}, H_{6a}), 5.34 (br. d, 2H, $J_{H_{3-6}/H_{2-5}} = 3.2$ Hz, H₃, H₆) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 72.5 (C₂, C₅), 85.1 (C_{3a}, C_{6a}), 88.0 (C₃, C₆), 119 (q, $J_{F/CF_3} = 320$ Hz, CF₃) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 432.9458, C₈H₈F₆NaO₈S₂ requires 432.9457.

204 **(3*S*,3*aS*,6*S*,6*aS*)-Hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3,6-diyl dimethanesulfonate** ^[97]

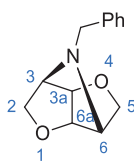
To a solution of isoidide **3** (200 mg, 1.4 mmol, 1 eq) in pyridine (7 mL) at -10°C under argon is added dropwise methanesulfonyl chloride (0.24 mL, 3.14 mmol, 2.3 eq). The reaction mixture is stirred at 0°C overnight. After completion, the reaction mixture is diluted with dichloromethane (50 mL) and acidified with HCl (2M) to reach pH = 1. The aqueous phase is extracted with dichloromethane (3*50 mL). The organic phase is washed with H₂O (2*30 mL) and brine (30 mL). The organic phase is dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give compound **204** as a colourless oil which crystallizes on standing (384 mg, 93%) : ¹H NMR (300 MHz – CDCl₃) δ (ppm) = 3.09 (s, 6H), 3.95 (dd, 1H, J = 11.2 Hz, J = 3.6 Hz), 4.15 (dd, 2H, J = 11.2 Hz, J = 1.1 Hz), 4.85 (s, 2H), 5.14 (d, 2H, J = 3.0 Hz).

205 **(3*S*,3*aS*,6*S*,6*aS*)-Hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3,6-diyl dibenzenesulfonate**

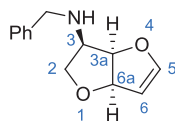
To a solution of isoidide **3** (150 mg, 1.03 mmol, 1 eq) in pyridine (2 mL) at 0°C under argon is added dropwise benzenesulfonyl chloride (0.39 mL, 3.09 mmol, 3 eq). The reaction mixture is stirred at 0°C overnight. After completion, the reaction mixture is diluted with dichloromethane (50 mL) and acidified with HCl (2M) to reach pH = 1. The aqueous phase is extracted with dichloromethane (3*50 mL). The organic phase is washed with H₂O (2*30 mL) and brine (30 mL). The organic phase is dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give compound **205** as a pale yellow oil which crystallizes on standing (364 mg, 83%) : ¹H NMR (300 MHz – CDCl₃) δ (ppm) = 3.79 (dd, 1H, J = 11.2 Hz, J = 3.6 Hz), 3.97 (dd, 2H, J = 11.2 Hz, J = 1.0 Hz), 4.61 (s, 2H), 4.91 (d, 2H, J = 2.6 Hz), 7.55-7.61 (m, 4H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.89-7.93 (m, 4H).



To a suspension of triphenylphosphine (1.794 g, 6.84 mmol, 2 eq) in anhydrous acetonitrile (6 mL) at 0°C under argon is slowly added bromine (0.39 mL, 7.53 mmol, 2.2 eq). A solution of imidazole (466 mg, 6.84 mmol, 2 eq) in acetonitrile (7 mL) then isomannide **2** (500 mg, 3.42 mmol, 1 eq) are added, and the suspension is refluxed for 24 hours. After completion, the reaction medium is cooled in an ice bath and the solid is filtered off and washed with diethyl ether. The filtrate is concentrated (rotary evaporator bath at $T < 30^{\circ}\text{C}$) and purified by flash column chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (9:1) as eluent to give compound **206** as a colourless oil which crystallizes on standing (411 mg, 82%) : $[\alpha]_D^{25} + 108.0^{\circ}$ (c 1.01, CHCl_3) ; **IR (ATR)** ν 2978, 2862, 1722, 1474, 1279, 1198, 1072, 1045, 997, 893 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz – CDCl_3)** δ (ppm) = 4.20 (dd, 2H, $J_{\text{H}_2/\text{H}_3} = J_{\text{H}_5/\text{H}_6} = 3.5$ Hz, $J_{\text{H}_2/\text{H}_2'} = J_{\text{H}_5/\text{H}_5'} = 11.1$ Hz, H_2, H_5), 4.26 (dd, 2H, $J_{\text{H}_2/\text{H}_3} = J_{\text{H}_5/\text{H}_6} = 0.7$ Hz, $J_{\text{H}_2/\text{H}_2'} = J_{\text{H}_5/\text{H}_5'} = 11.1$ Hz, H_2', H_5'), 4.37 (dd, $J_{\text{H}_3/\text{H}_2'} = J_{\text{H}_6/\text{H}_5'} \approx J_{\text{H}_3/\text{H}_{3a}} = J_{\text{H}_6/\text{H}_{6a}} = 0.4$ Hz, $J_{\text{H}_3/\text{H}_2} = J_{\text{H}_6/\text{H}_5} = 3.5$ Hz 2H, H_3, H_6), 5.04 (2H, s, $\text{H}_{3a}, \text{H}_{6a}$) ; **^{13}C NMR (100 MHz – CDCl_3)** δ (ppm) = 50.1 (C_2, C_5), 76.6 (C_3, C_6), 88.5 ($\text{C}_{3a}, \text{C}_{6a}$) ; **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 169.0464, $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NaO}_4$ requires 169.0471.

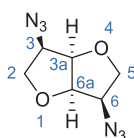


A solution of compound **202** (100 mg, 0.26 mmol, 1 eq) in benzylamine (4 mL) is stirred at 180°C for 22 hours. The excess of benzylamine is evaporated under reduced pressure and heating. Then dichloromethane is added (20 mL) with vigorous stirring. The precipitated white crystalline benzylammonium tosylate salt is then filtered off. After concentration, the resulting brown oil is purified by flash chromatography using pentane - ethyl acetate (6:4) to give compound **195** as a yellow oil (44 mg, 79% yield) : ¹H NMR (300 MHz – CDCl₃) 3.38 (s, 2H), 3.79 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 3.89-4.11 (m, 2H), 4.12 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 4.59 (s, 2H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.49 (d, 2H, J = 7.0 Hz).



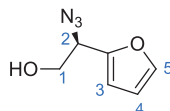
A solution of ditriflate **203** (364 mg, 0.88 mmol, 1 eq) and benzylamine (0.24 mL, 2.21 mmol, 2.5 eq) in dimethylformamide (3 mL) is stirred at 180°C for 18 hours. The excess of benzylamine is evaporated under reduced pressure and heating. Then dichloromethane is added (20 mL) with vigorous stirring. The precipitated white crystalline benzylammonium tosylate salt is then filtered off. After concentration, the resulting brown oil is purified by flash chromatography using pentane - ethyl acetate (7:3) to give tricyclic compound **195** (90 mg, 47% yield). **208** is also isolated as a yellow oil (23 mg, 12% yield) : ¹H NMR (300 MHz – CDCl₃) δ (ppm) = 3.04 (dd, 1H, J = 10.8 Hz, J = 8.7 Hz), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.89 (AB system, 2H, ²J = 12.8 Hz), 3.96 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 6.7 Hz), 4.80 (app. t, 1H, J = 5.8 Hz), 5.03 (app. t, 1H, J = 2.6 Hz), 5.37 (dd, 1H, J = 6.3 Hz, J = 2.6 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.27-7.39 (m, 5H).

209

(3*R*,3*aR*,6*R*,6*aR*)-3,6-Diazaohexahydrofuro[3,2-*b*]furan ^[97]

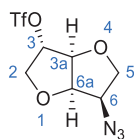
Sodium azide (500 mg, 7.68 mmol, 2.1 eq) is added to a solution of compound **203** (1.5 g, 3.65 mmol, 1 eq) in dimethylformamide (12 mL) under Argon. The suspension is stirred at room temperature for 3 hours. After completion, water is added (100 mL) and the resulting water phase is extracted with diethyl ether (5*80 mL). The organic phase is washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting yellow oil is purified by flash column chromatography using petroleum ether - diethyl ether (7:3) giving compound **209** as a colourless oil (216 mg, 30%) : $[\alpha]_D^{25} + 162.7^\circ$ (c 0.6, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 2106, 1265, 1094, 1009, 880 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 3.81 (app. t, 2H, $J_{H_2/H_3} = J_{H_5/H_6} \approx J_{H_2/H_2'} = J_{H_5/H_5'} = 8.6$ Hz, H₂, H₅), 3.91 (m, 2H, H₃, H₆), 4.09 (dd, 2H, $J_{H_2'/H_3} = J_{H_5'/H_6} = 6.9$ Hz, $J_{H_2'/H_2} = J_{H_5'/H_5} = 8.6$ Hz, H_{2'}, H_{5'}), 4.70 (m, 2H, H_{3a}, H_{6a}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 62.4 (C₂, C₅), 70.8 (C₃, C₆), 83.4 (C_{3a}, C_{6a}).

210

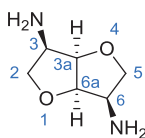
(2*R*)-2-Azido-2-(furan-2-yl)ethanol ^[226]

¹H NMR (300 MHz – CDCl₃) δ (ppm) = 3.92 (d, 2H, $J = 6.2$ Hz), 4.66 (t, 1H, $J = 6.2$ Hz), 6.38-6.42 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H, $J = 1.0$ Hz, $J = 1.6$ Hz).

211

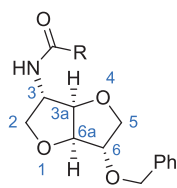
(3*S*,3*aS*,6*R*,6*aR*)-6-Azido-6-(trifluoromethanesulfonyl)hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl

¹H NMR (300 MHz – CDCl₃) δ (ppm) = 3.65-3.72 (m, 1H), 3.95-4.03 (m, 2H), 4.15 (dd, 1H, $J = 12.0$ Hz, $J = 3.3$ Hz), 4.29 (app. d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 4.70-4.71 (m, 1H), 4.92-4.95 (m, 1H), 5.31-5.32 (m, 1H)

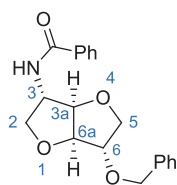


Pd/C(10%) (14 mg, 0.2 mass. eq) is added to a solution of compound **209** (70 mg, 0.25 mmol, 1 eq) in methanol (5 mL) under Argon. After 3 vacuum-argon cycles and 3 vacuum-hydrogen cycles, the suspension is stirred at room temperature under H₂ (1 atm) for 3 days. After completion, the reaction mixture is filtered through a Celite[®] bed and then washed several times with methanol. The filtrate is concentrated to give compound **193** as a colourless oil which crystallizes on standing (51 mg, 99%) : $[\alpha]_D^{25}$ - 119.4° (*c* 0.47, MeOH) ; IR (ATR) ν 3354, 3294, 2945, 2868, 1661, 1593, 1524, 1028, 1007, 966, 930 cm⁻¹ ; ¹H NMR (400 MHz – D₂O) 3.31 (dd, 2H, J_{H₂/H₂'} = J_{H₅/H₅'} = 8.4 Hz, J_{H₂/H₃} = J_{H₅/H₆} = 10.2 Hz, H₂, H₅), 3.54 (m, 2H, H₃, H₆), 4.06 (t, 2H, J_{H₂'/H₃} = J_{H₅'/H₆} ≈ J_{H₂/H₂'} = J_{H₅'/H₅} = 8.4 Hz, H₂', H₅'), 4.51 (m, 2H, H_{3a}, H_{6a}) ; ¹³C NMR (100 MHz – D₂O) δ (ppm) = 56.1 (C₃, C₆), 73.7 (C₂, C₅), 84.3 (C_{3a}, C_{6a}) ; HRMS (ESI) [M+H]⁺, found 145.0974, C₆H₁₃N₂O₂ requires 145.0972.

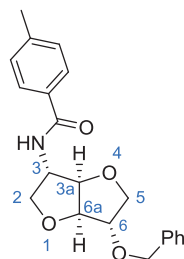
General procedure for peptide coupling



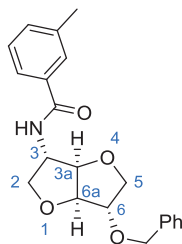
Carboxylic acid (0.638 mmol, 1.5 eq), then boric acid (8 mg, 0.127 mmol, 0.3 eq) is added to a solution of compound **167** (100 mg, 0.425 mmol, 1.0 eq) in toluene (5 mL) in a Dean Stark apparatus. After heating under reflux for 24 h, the mixture is diluted in ethyl acetate (80 mL) and water (50 mL). After extraction (3*60 mL), the organic phase is washed with a saturated solution of NaHCO₃ (2*50 mL) and brine (50 mL), then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give the amide. The crude residue is purified by flash column chromatography using petroleum ether - ethyl acetate as eluent.



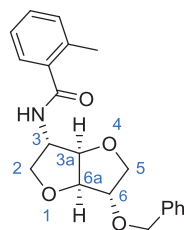
The general procedure is followed with benzoic acid (78 mg, 0.638 mmol, 1.5 eq) to give a rather pure crude product (brown solid, 144 mg, 99% crude yield). The crude product is purified by flash chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (1:1) as eluent to afford compound **228** (white solid, 122 mg, 85% isolated yield) : **m.p.** 105.6 - 107.0°C (Et₂O) ; $[\alpha]_D^{22} + 28.7^\circ$ (*c* 1.01, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3302, 2929, 2872, 1637, 1531, 1489, 1454, 1265, 1076 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 3.87 (dd, 1H, $J_{H_2/H_3} = 1.5$ Hz, $^2J_{H_2/H_2'} = 9.7$ Hz, H₂), 3.93 (d, 2H, $J_{H_5/H_6} \approx J_{H_5'/H_6'} = 3.4$ Hz, H₅, H_{5'}), 4.00 (dd, 1H, $J_{H_2'/H_3} = 4.5$ Hz, $^2J_{H_2'/H_2} = 9.7$ Hz, H_{2'}), 4.09 (app. t, 1H, $J_{H_6/H_5} \approx J_{H_6'/H_5'} = 3.4$ Hz, H₆), 4.58 (AB system, 2H, $^2J = 11.9$ Hz, CH₂Ph), 4.62 (m, 1H, H₃), 4.68 (dd, $J_{H_{6a}/H_6} = 0.8$ Hz, $J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.2$ Hz, 1H, H_{6a}), 4.70 (d, 1H, $J_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.2$ Hz, H_{3a}), 6.33 (d, 1H, $J_{NH/H_3} = 7.0$ Hz, NH), 7.28-7.37 (m, 5H, H_{arom}), 7.40-7.44 (m, 2H, H_{arom}), 7.48-7.52 (m, 1H, H_{arom}), 7.73-7.75 (m, 2H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 56.8 (C₃), 71.7 (CH₂Ph), 72.3 (C₂), 72.5 (C₅), 83.2 (C₆), 86.0 (C_{6a}), 86.6 (C_{3a}), 127.1 (2 CH_{arom}), 127.8 (2 CH_{arom}), 128.0 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 128.7 (2 CH_{arom}), 131.9 (CH_{arom}), 134.0 (C_{qarom}), 137.6 (C_{qarom}), 167.3 (C=O) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 362.1362, C₂₀H₂₁NNaO₄ requires 362.1363.



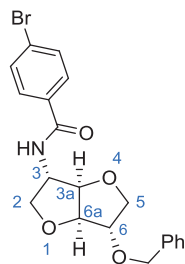
The general procedure is followed using *para*-methylbenzoic acid (87 mg, 0.638 mmol, 1.5 eq) to give a rather pure brown solid (144 mg, 96% crude yield). The crude product is purified by flash chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (1:1) as eluent to afford compound **229** as a white solid (140 mg, 93% isolated yield) : **m.p.** 140.7 - 141.6°C (Et₂O) ; $[\alpha]_D^{22} + 29.6^\circ$ (*c* 1.02, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3302, 2943, 2872, 1631, 1537, 1502, 1454, 1284, 1078 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 2.39 (s, 3H, CH₃), 3.87 (dd, 1H, $J_{H_2/H_3} = 1.5$ Hz, $^2J_{H_2/H_2'} = 9.7$ Hz, H₂), 3.94 (d, 2H, $J_{H_5/H_6} \approx J_{H_5'/H_6} = 3.6$ Hz, H₅, H_{5'}), 4.00 (dd, 1H, $J_{H_2'/H_3} = 4.4$ Hz, $^2J_{H_2'/H_2} = 9.7$ Hz, H_{2'}), 4.10 (t, 1H, $J_{H_6/H_5} \approx J_{H_6'/H_5'} = 3.6$ Hz, H₆), 4.58 (AB system, 2H, $^2J = 11.8$ Hz, CH₂Ph), 4.62 (m, 1H, H₃), 4.68 (dd, $J_{H_{6a}/H_6} = 1.0$ Hz, $J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.2$ Hz, 1H, H_{6a}), 4.70 (d, 1H, $J_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.2$ Hz, H_{3a}), 6.17 (d, 1H, $J_{NH/H_3} = 7.1$ Hz, NH), 7.22-7.24 (m, 2H, H_{arom}), 7.27-7.38 (m, 5H, H_{arom}), 7.63-7.65 (m, 2H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 21.6 (CH₃), 56.7 (C₃), 71.7 (CH₂Ph), 72.4 and 72.5 (C₂, C₅), 83.3 (C₆), 86.0 (C_{6a}), 86.6 (C_{3a}), 127.1 (2 CH_{arom}), 127.8 (2 CH_{arom}), 128.0 (CH_{arom}), 128.7 (2 CH_{arom}), 129.4 (2 CH_{arom}), 131.2, 137.6 and 142.4 (C_{qarom}), 167.1 (C=O) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 376.1512, C₂₀H₂₃NNaO₄ requires 376.1519.



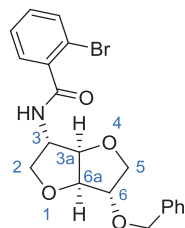
The general procedure is followed using *metamethylbenzoic acid* (87 mg, 0.638 mmol, 1.5 eq) to give a brown oil (155 mg). The crude residue is purified by flash chromatography using pentane - ethyl acetate (6:4) as eluent to give compound **230** (white solid, 134 mg, 88%) : **m.p.** 98.8 - 100.8°C (Et₂O) ; $[\alpha]_D^{25} + 27.5^\circ$ (*c* 1.01, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3346, 3286, 2940, 2862, 1643, 1630, 1524, 1333, 1296, 1209, 1091, 1081, 1042, 929, 813, 789, 747 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 2.38 (s, 3H, CH₃), 3.87 (dd, 1H, $J_{H_2/H_3} = 1.5$ Hz, $^2J_{H_2/H_2'} = 9.7$ Hz, H₂), 3.93-3.94 (m, 2H, H₅, H_{5'}), 3.99 (dd, 1H, $J_{H_2'/H_3} = 4.4$ Hz, $^2J_{H_2'/H_2} = 9.7$ Hz, H_{2'}), 4.09 (app. t, 1H, $J_{H_6/H_5} \approx J_{H_6/H_5'} = 3.4$ Hz, H₆), 4.58 (AB system, 2H, $^2J = 11.9$ Hz, CH₂Ph), 4.60-4.63 (m, 1H, H₃), 4.68 (dd, $J_{H_{6a}/H_6} = 0.9$ Hz, $J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.2$ Hz, 1H, H_{6a}), 4.70 (d, 1H, $J_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.2$ Hz, H_{3a}), 6.28 (d, 1H, $J_{NH/H_3} = 7.2$ Hz, NH), 7.27-7.37 (m, 7H, H_{arom}), 7.50-7.53 (m, 1H, H_{arom}), 7.55-7.58 (m, 1H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 21.4 (CH₃), 56.8 (C₃), 71.7 (CH₂Ph), 72.3 (C₂), 72.5 (C₅), 83.2 (C₆), 86.0 (C_{6a}), 86.6 (C_{3a}), 124.1 (CH_{arom}), 127.8 (3 CH_{arom}), 128.0 (CH_{arom}), 128.6 (3 CH_{arom}), 132.6 (CH_{arom}), 134.0, 137.6 and 138.6 (C_{qarom}), 167.5 (C=O) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺, found 354.1694, C₂₁H₂₄NO₄ requires 354.1700.



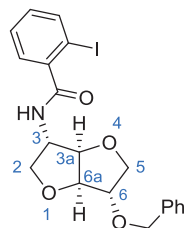
The general procedure is followed using *orthomethylbenzoic acid* (87 mg, 0.638 mmol, 1.5 eq) to give a brown oil. The crude residue is purified by flash chromatography using pentane - ethyl acetate (1:1) as eluent to give compound **231** (pale yellow solid, 122 mg, 82%) : **m.p.** 104.0 - 105.6°C (Et₂O) ; $[\alpha]_D^{25} + 30.1^\circ$ (*c* 0.99, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3277, 3258, 2926, 2854, 1633, 1532, 1453, 1325, 1205, 1099, 1079, 1057, 1047, 959, 904, 798, 758 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 2.43 (s, 3H, CH₃), 3.84 (dd, 1H, $J_{H_2/H_3} = 1.3$ Hz, $^2J_{H_2/H_2'} = 9.7$ Hz, H₂), 3.90-3.94 (m, 2H, H₅, H_{5'}), 3.98 (dd, 1H, $J_{H_2'/H_3} = 4.4$ Hz, $^2J_{H_2'/H_2} = 9.7$ Hz, H_{2'}), 4.08 (app. t, 1H, $J_{H_6/H_5} \approx J_{H_6/H_5'} = 3.1$ Hz, H₆), 4.58 (AB system, 2H, $^2J = 12.1$ Hz, CH₂Ph), 4.59-4.61 (m, 1H, H₃), 4.63 (d, $J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.1$ Hz, 1H, H_{6a}), 4.68 (d, 1H, $J_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.1$ Hz, H_{3a}), 5.88 (d, 1H, $J_{NH/H_3} = 7.2$ Hz, NH), 7.17-7.24 (m, 2H, H_{arom}), 7.28-7.38 (m, 1H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 19.9 (CH₃), 56.6 (C₃), 71.8 (CH₂Ph), 72.4 (C₂), 72.5 (C₅), 83.3 (C₆), 86.0 (C_{6a}), 86.6 (C_{3a}), 125.9 (CH_{arom}), 126.8 (CH_{arom}), 127.9 (2 CH_{arom}), 128.1 (CH_{arom}), 128.7 (2 CH_{arom}), 130.3 (CH_{arom}), 131.3 (CH_{arom}), 135.8, 136.3 and 137.6 (C_{qarom}), 169.7 (C=O) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺, found 354.1700, C₂₁H₂₄NO₄ requires 354.1700.



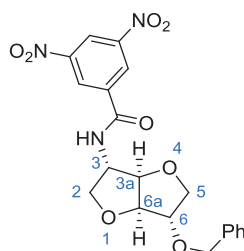
The general procedure is followed using 4-bromobenzoic acid (129 mg, 0.638 mmol, 1.5 eq) to afford a rather pure brown solid (173mg, 98% crude yield). The crude product is purified by flash chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (1:1) as eluent to afford compound **232** as a white solid (155 mg, 88% isolated yield) : **m.p.** 166.2 - 168.2°C (Et₂O) ; $[\alpha]_D^{25} + 27.5$ (*c* 1.01, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3292, 2941, 2872, 1635, 1589, 1535, 1481, 1271, 1070, 735 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 3.86 (dd, 1H, $J_{H_2/H_3} = 1.4$ Hz, $^2J_{H_2/H_2'} = 9.8$ Hz, H₂), 3.91 (dd, 1H, $J_{H_5/H_6} = 4.1$ Hz, $^2J_{H_5/H_5'} = 10.2$ Hz, H₅), 3.94 (dd, 1H, $J_{H_5'/H_6} = 2.9$ Hz, $^2J_{H_5'/H_5} = 10.2$ Hz, H_{5'}), 3.99 (dd, 1H, $J_{H_2'/H_3} = 4.5$ Hz, $^2J_{H_2'/H_2} = 9.8$ Hz, H_{2'}), 4.09 (t, 1H, $J_{H_6/H_5} \approx J_{H_6/H_5'} = 3.3$ Hz, H₆), 4.58 (AB system, 2H, $^2J = 11.8$ Hz, CH₂Ph), 4.60 (m, 1H, H₃), 4.67 (d, $J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.2$ Hz, 1H, H_{6a}), 4.70 (d, 1H, $J_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.2$ Hz, H_{3a}), 6.34 (d, 1H, $J_{NH/H_3} = 7.2$ Hz, NH), 7.27-7.37 (m, 5H, H_{arom}), 7.55 (m, 2H, H_{arom}), 7.61 (m, 2H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 56.9 (C₃), 71.7 (OCH₂Ph), 72.2 (C₂), 72.5 (C₅), 83.2 (C₆), 86.0 (C_{6a}), 86.5 (C_{3a}), 126.7 (C_{qarom}), 127.8 (2 CH_{arom}), 128.1 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 128.8 (2 CH_{arom}), 132.0 (2 CH_{arom}), 132.8 and 137.6 (C_{qarom}) and 166.4 (C=O) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 440.0461, C₂₀H₂₀BrNNaO₄ requires 440.0468.



The general procedure is followed using *para*bromobenzoic acid (129 mg, 0.638 mmol, 1.5 eq) to give a rather pure crude product (brown oil, 170 mg, 96% crude yield). The crude product is purified by flash chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (1:1) as eluent to afford compound **233** (white solid, 154 mg, 87% isolated yield) : **m.p.** 93.5 - 94.4°C (Et₂O) ; $[\alpha]_D^{25} + 10.3^\circ$ (*c* 1.18, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3321, 2930, 2866, 1725, 1644, 1519, 1333, 1285, 1097, 1074, 1044, 923, 909, 842, 737 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 3.88 (dd, 1H, $J_{H_2/H_3} = 1.2$ Hz, $^2J_{H_2/H_2'} = 9.8$ Hz, H₂), 3.92-3.93 (m, 2H, H₅, H_{5'}), 3.97 (dd, 1H, $J_{H_2'/H_3} = 4.3$ Hz, $J_{H_2'/H_2} = 9.8$ Hz, H_{2'}), 4.09 (app. t, 1H, $J_{H_6/H_5} \approx J_{H_6/H_5'} = 3.0$ Hz, H₆), 4.58 (s, 2H, CH₂Ph), 4.61-4.64 (m, 1H, H₃), 4.65 (dd, $J_{H_{6a}/H_6} = 1.0$ Hz, $J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.1$ Hz, 1H, H_{6a}), 4.74 (app. d, 1H, $J_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.1$ Hz, H_{3a}), 6.14 (d, 1H, $J_{NH/H_3} = 7.4$ Hz, NH), 7.25-7.37 (m, 7H, H_{arom}), 7.54 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.58 (dd, $J = 1.1$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 56.8 (C₃), 71.8 (CH₂Ph), 72.0 (C₂), 72.6 (C₅), 83.3 (C₆), 86.1 and 86.3 (C_{6a}, C_{3a}), 119.3 (C_{qarom}-Br), 127.8 (CH_{arom}), 127.9 (2 CH_{arom}), 128.1 (CH_{arom}), 128.7 (2 CH_{arom}), 130.0 (CH_{arom}), 131.7 (CH_{arom}), 133.5 (CH_{arom}), 137.2 and 137.6 (C_{qarom}), 167.1 (C=O) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 440.0458, C₂₀H₂₀BrNNaO₄ requires 440.0468.

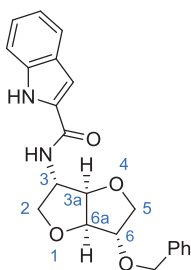


The general procedure is followed using *ortho*iodobenzoic acid (158 mg, 0.638 mmol, 1.5 eq) to give a rather pure crude product (brown oil, 198 mg, 99% crude yield). The crude residue is purified by flash chromatography using pentane - ethyl acetate (1:1) as eluent to give compound **234** (white solid, 187 mg, 94%) : **m.p.** 91.3 - 92.4°C (*i*Pr₂O) ; $[\alpha]_D^{22} + 9.4^\circ$ (*c* 1.07, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3266, 2952, 2868, 1642, 1586, 1535, 1454, 1320, 1078, 1016, 909, 841, 734 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 3.90 (dd, 1H, $J_{H_2/H_3} = 1.4$ Hz, $^2J_{H_2/H_2'} = 9.8$ Hz, H₂), 3.91-3.93 (m, 2H, H₅, H_{5'}), 3.96 (dd, 1H, $J_{H_2'/H_3} = 4.2$ Hz, $^2J_{H_2'/H_2} = 9.8$ Hz, H_{2'}), 4.08 (app. t, 1H, $J_{H_6/H_5} \approx J_{H_6/H_5'} = 3.3$ Hz, H₆), 4.58 (s, 2H, CH₂Ph), 4.60-4.63 (m, 1H, H₃), 4.67 (dd, $J_{H_{6a}/H_6} = 0.9$ Hz, $J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.1$ Hz, 1H, H_{6a}), 4.78 (app. d, 1H, $J_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.1$ Hz, H_{3a}), 5.92 (d, 1H, $J_{NH/H_3} = 7.6$ Hz, NH), 7.08-7.12 (m, 1H, H_{arom}), 7.28-7.40 (m, 7H, H_{arom}), 7.84 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 56.8 (C₃), 71.8 (CH₂Ph), 72.0 (C₂), 72.6 (C₅), 83.4 (C₆), 86.1 and 86.2 (C_{6a}, C_{3a}), 92.5 (C_{qarom}), 127.9 (2 CH_{arom}), 128.1 (CH_{arom}), 128.4 (CH_{arom}), 128.6 (CH_{arom}), 128.7 (2 CH_{arom}), 131.5 (CH_{arom}), 137.6 (C_{qarom}), 140.0 (CH_{arom}), 141.7 (C_{qarom}), 168.9 (C=O) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺, found 466.0507, C₂₀H₂₁INO₄ requires 466.0510.

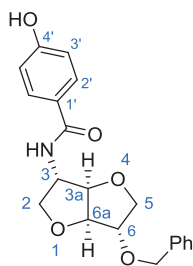


The general procedure is followed using 3,5-dinitrobenzoic acid (135 mg, 0.638 mmol, 1.5 eq) to give a brown oil. The crude product is purified by flash chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (1:1) as eluent to afford compound **235** (white solid, 138 mg, 76% isolated yield) : **m.p.** 156.7 - 158.9°C (Et₂O) ; $[\alpha]_D^{22} + 26.1^\circ$ (*c* 0.99, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3304, 2970, 2881, 1647, 1535, 1342, 1078, 912 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 3.91 (d, 2H, $J_{H_5/H_6} = 3.3$ Hz, H₅), 3.94 (dd, 1H, $J_{H_2/H_3} = 1.6$ Hz, $^2J_{H_2/H_2'} = 10.1$ Hz, H₂), 4.02 (dd, 1H, $J_{H_2'/H_3} = 4.5$ Hz, $^2J_{H_2'/H_2} = 10.1$ Hz, H_{2'}), 4.09 (app. t, 1H, $J_{H_6/H_5} = 3.3$ Hz, H₆), 4.55 (s, 2H, CH₂Ph), 4.62 (m, 1H, H₃), 4.69 (dd, 1H, $J_{H_{6a}/H_6} = 0.9$ Hz, $J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.3$ Hz, H_{6a}), 4.72 (d, 1H, $J_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.3$ Hz, H_{3a}), 7.09 (d, 1H, $J_{NH/H_3} = 7.0$ Hz, NH), 7.25-7.35 (m, 5H, H_{arom}), 8.98 (d, 2H, $J = 2.1$ Hz, H_{arom}), 9.10 (t, 1H, $J = 2.1$ Hz, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 57.6 (C₃), 71.8 (CH₂Ph and C₂), 72.6 (C₅), 83.1 (C₆), 86.1 (C_{6a}), 86.3 (C_{3a}), 121.5 (CH_{arom}), 127.5 (2 CH_{arom}), 127.8 (2 CH_{arom}), 128.1 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.3 (C_{qarom}), 137.4 (C_{qarom}) and 148.7 (2 C_{qarom}) and 162.9 (C=O) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 452.1060, C₂₀H₁₉N₃NaO₈ requires 452.1064.

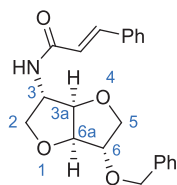
236 *N*-[(3*S*,3*aR*,6*S*,6*aS*)-6-(Benzyloxy)hexahydrofuro[3,2-*b*]furan3-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide



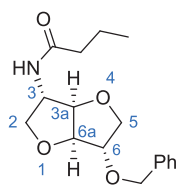
The general procedure is followed with indole-2-carboxylic acid (87 mg, 0.638 mmol, 1.5 eq) to give a rather pure yellow solid (160 mg, 99% crude yield). The crude product is purified by flash chromatography using diethyl ether as eluent to afford compound **236** (white solid, 125 mg, 77% isolated yield) : **m.p.** 152.6 - 153.2°C (Et₂O) ; [α]_D²⁵ +72.4° (*c* 1.03, MeOH) ; **IR (ATR)** ν 3318, 3227, 2928, 1628, 1545, 1308, 1265, 1074, 1045, 817 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – DMSO-*d*₆)** δ (ppm) = 3.80 (dd, 1H, *J*_{H₂/H₃} = 2.8 Hz, ²*J*_{H₂/H_{2'}} = 9.3 Hz, H₂), 3.84 (dd, 1H, ³*J*_{H₅/H₆} = 1.9 Hz, ²*J* = 10.1 Hz, H₅), 3.88 (dd, 1H, ³*J*_{H₅/H₆} = 3.8 Hz, ²*J* = 10.1 Hz, H_{5'}), 3.95 (dd, 1H, *J*_{H₂/H₃} = 5.3 Hz, ²*J*_{H₂/H_{2'}} = 9.3 Hz, H_{2'}), 4.07 (m, 1H, H₆), 4.35 (m, 1H, H₃), 4.57 (AB system, 2H, ²*J* = 12.0 Hz, CH₂Ph), 4.63 (dd, *J*_{H_{3a}/H₃} = 0.7 Hz, *J*_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.1 Hz, 1H, H_{3a}), 4.68 (d, *J*_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.1 Hz, 1H, H_{6a}), 7.03 (ddd, 1H, *J* = 0.9 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, H_{indole}), 7.18 (ddd, 1H, *J* = 1.1 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, H_{indole}), 7.22-7.24 (m, 1H, H_{indole}), 7.27-7.38 (m, 5H, H_{arom}), 7.43 (dd, 1H, *J* = 0.8 Hz, *J* = 8.3 Hz, H_{indole}), 7.62 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H_{indole}), 8.58 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz, NH_{amide}), 11.59 (s, 1H, N H_{indole}) ; **¹³C NMR (100 MHz – DMSO-*d*₆)** δ (ppm) = 56.3 (C₃), 70.4 (CH₂Ph), 71.6 and 71.7 (C₅, C₂), 82.6 (C₆), 85.1 (C_{6a}), 86.2 (C_{3a}), 103.4 (CH_{indole}), 112.3 (CH_{indole}), 119.8 (CH_{indole}), 121.6 (CH_{indole}), 123.5 (CH_{indole}), 127.0 (Cq_{indole}), 127.6 (CH_{arom}), 127.7 (2 CH_{arom}), 128.3 (2 CH_{arom}), 131.2 (Cq_{indole}), 136.5 (Cq_{indole}), 138.0 (Cq_{arom}), 161.1 (C=O) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 401.1471, C₂₂H₂₂N₂NaO₄ requires 401.1472.



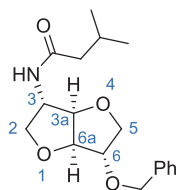
The general procedure is followed using *para*-hydroxybenzoic acid (88 mg, 0.638 mmol, 1.5 eq) to give a mixture of **167** and **238** (7:3). The crude is purified by flash column chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (4:6) as eluent (**238**, colourless oil, 26 mg, 17%) : $[\alpha]_D^{22} + 29.2^\circ$ (c 0.42, CHCl_3) ; IR (ATR) ν 3273, 2970, 2900, 1633, 1606, 1541, 1506, 1373, 1274, 1240, 1078 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz – CDCl_3) δ (ppm) = 3.85 (dd, 1H, $J_{\text{H}_2/\text{H}_3} = 1.2$ Hz, $^2J_{\text{H}_2/\text{H}_2'} = 9.7$ Hz, H_2), 3.88-3.93 (m, 2H, H_5 , $\text{H}_{5'}$), 3.97 (dd, 1H, $J_{\text{H}_2'/\text{H}_3} = 4.5$ Hz, $^2J_{\text{H}_2'/\text{H}_2} = 9.7$ Hz, H_2'), 4.08 (m, 1H, H_6), 4.55 (AB system, 2H, $^2J = 11.8$ Hz, CH_2Ph), 4.57 (m, 1H, H_3), 4.68 (d, 1H, $J_{\text{H}_{6a}/\text{H}_{3a}} = 4.2$ Hz, H_{6a}), 4.70 (d, 1H, $J_{\text{H}_{3a}/\text{H}_{6a}} = 4.2$ Hz, H_{3a}), 6.41 (d, 1H, $J_{\text{NH}/\text{H}_3} = 7.2$ Hz, NH), 6.80 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H_{ortho}), 7.28-7.35 (m, 5H, H_{arom}), 7.56 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H_{meta}), 7.92 (br s, 1H, OH) ; ^{13}C NMR (100 MHz – CDCl_3) δ (ppm) = 56.9 (C_3), 71.7 (CH_2Ph), 72.2 (C_2), 72.5 (C_5), 83.1 (C_6), 85.9 (C_{6a}), 86.6 (C_{3a}), 115.7 ($\text{C}_{3'}$), 125.2 ($\text{C}_q\text{-OH}$), 127.9, 128.1, 128.7, 129.2 (C_{arom}), 137.5 (C_q), 160.1 ($\text{C}_q\text{-C=O}$), 167.9 (C=O) ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 378.1320, $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NNaO}_5$ requires 378.1312.



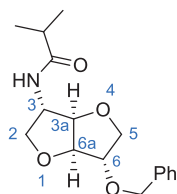
The general procedure is followed using *trans*-cinnamic acid (95 mg, 0.638 mmol, 1.5 eq) to give a rather pure crude product (brown oil, 161 mg). The crude product is purified by flash chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (1:1) as eluent to afford compound **239** (white solid, 131 mg, 85%) : **m.p.** 145.7 - 147.1°C (Et₂O) ; $[\alpha]_D^{22} + 32.5^\circ$ (*c* 1.00, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3269, 2968, 2879, 1654, 1618, 1541, 1450, 1338, 1211, 1076 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 3.83 (dd, 1H, $J_{H_2/H_3} = 1.6$ Hz, $^2J_{H_2/H_2'} = 9.7$ Hz, H₂), 3.91-3.92 (m, 2H, H₅, H_{5'}), 3.95 (dd, 1H, $J_{H_2'/H_3} = 4.4$ Hz, $^2J_{H_2'/H_2} = 9.7$ Hz, H_{2'}), 4.08 (m, 1H, H₆), 4.57 (AB system, 2H, $^2J = 11.9$ Hz, CH₂Ph), 4.59 (m, 1H, H₃), 4.67 (s, 2H, H_{6a}, H_{3a}), 6.02 (d, 1H, $J_{NH/H_3} = 7.5$ Hz, NH), 6.40 (d, 1H, $^3J_{CH=CH \text{ trans}} = 15.6$ Hz, C=C-H), 7.27-7.36 (m, 8H, H_{arom}), 7.47-7.49 (m, 2H, H_{arom}), 7.65 (d, 1H, $^3J_{C=C \text{ trans}} = 15.6$ Hz, C=C-H) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 56.5 (C₃), 71.7 (CH₂Ph), 72.3 (C₂), 72.5 (C₅), 83.2 (C₆), 85.9 and 86.5 (C_{3a}, C_{6a}), 120.0 (C=C), 127.8 (2 CH_{arom}), 127.9 (2 CH_{arom}), 128.0 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 129.0 (2 CH_{arom}), 130.0 (CH_{arom}), 134.6 (C_{qarom}), 137.6 (C_{qarom}), 142.0 (C=C), 165.6 (C=O) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 388.1526, C₂₂H₂₃NNaO₄ requires 388.1519.



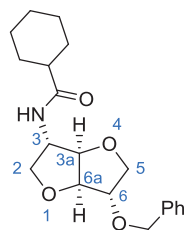
The general procedure is followed using butyric acid (59 μ L, 0.638 mmol, 1.5 eq) to give a rather pure crude product (brown oil, 127 mg, 98% crude yield). The crude product is purified by flash chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (3:7) as eluent to afford compound **241** (colourless oil, 111 mg, 86% isolated yield) : $[\alpha]_D^{22} + 11.2^\circ$ (*c* 0.99, CHCl_3) ; **IR (ATR)** ν 3282, 2966, 2900, 1643, 1541, 1454, 1259, 1076 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz – CDCl_3)** δ (ppm) = 0.93 (t, 3H, $J_{\text{CH}_3/\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.4$ Hz, CH_3), 1.64 (app. sext., 2H, $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3/\text{CH}_3} \approx J_{\text{CH}_2\text{CH}_3/\text{CH}_2\text{CO}} = 7.4$ Hz, CH_2CH_3), 2.14 (t, 2H, $J_{\text{COCH}_2/\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.4$ Hz, COCH_2), 3.73 (dd, 1H, $J_{\text{H}_2/\text{H}_3} = 1.5$ Hz, $^2J_{\text{H}_2/\text{H}_2'} = 9.6$ Hz, H_2), 3.85-3.92 (m, 3H, H_2' , H_5 , H_5'), 4.05 (m, 1H, H_6), 4.42 (m, 1H, H_3), 4.53-4.60 (m, 4H, CH_2Ph , H_{3a} , H_{6a}), 5.70 (d, 1H, $J_{\text{NH}/\text{H}_3} = 7.0$ Hz, NH), 7.27-7.37 (m, 5H, H_{arom}) ; **^{13}C NMR (100 MHz – CDCl_3)** δ (ppm) = 13.8 (CH_3), 19.2 (CH_2CH_3), 38.6 (COCH_2), 56.2 (C_3), 71.7 (CH_2Ph), 72.4 (C_2 and C_5), 83.2 (C_6), 85.9 (C_{6a}) and 86.5 (C_{3a}), 127.8 (2 CH_{arom}), 128.0 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.6 (C_{qarom}), 172.7 (C=O) ; **HRMS (ESI)** $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 328.1534, $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4$ requires 328.1519. $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 306.1705, $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ requires 306.1700.



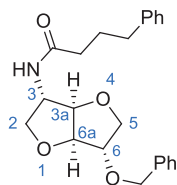
The general procedure is followed using isovaleric acid (70 μ L, 0.638 mmol, 1.5 eq) to give a rather pure crude product (yellow oil, 135 mg, 99% crude yield). The crude product is purified by flash chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (1:1) as eluent to afford compound **242** (white solid, 131 mg, 96% isolated yield) : **m.p.** 76.9 - 78.3°C (*i*Pr₂O) ; $[\alpha]_D^{22} + 10.9^\circ$ (*c* 1.01, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3275, 2956, 2870, 1641, 1541, 1454, 1369, 1259, 1078 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 0.94 (d, 6H, $J_{\text{CH}_3/\text{CH}(\text{CH}_3)_2} = 6.5$ Hz, CH₃), 2.01 (d, 2H, $J_{\text{CH}_2/\text{CH}} = 2.2$ Hz, CH₂CO), 2.10 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.73 (dd, 1H, $J_{\text{H}_2/\text{H}_3} = 1.4$ Hz, $^2J_{\text{H}_2/\text{H}_2'} = 9.6$ Hz, H₂), 3.89 (m, 3H, H_{2'}, H₅, H_{5'}), 4.06 (app. t, 1H, $J_{\text{H}_6/\text{H}_5} = 3.3$ Hz, H₆), 4.43 (m, 1H, H₃), 4.54-4.60 (m, 4H, H_{3a}, H_{6a}, CH₂Ph), 5.57 (d, 1H, $J_{\text{NH}/\text{H}_3} = 6.9$ Hz, NH), 7.29-7.37 (m, 5H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 22.6 (2 x CH₃), 26.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 46.0 (CH₂CO), 56.2 (C₃), 71.8 (CH₂Ph), 72.4 and 72.4 (C₂ and C₅), 83.3 (C₆), 86.0 and 86.6 (C_{3a} and C_{6a}), 127.8 (2 CH_{arom}), 128.1 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.6 (C_{qarom}), 172.2 (C=O) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 342.1679, C₁₈H₂₅NNaO₄ requires 342.1676.



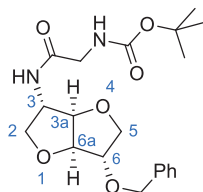
The general procedure is followed using isobutyric acid (88 μ L, 0.638 mmol, 1.5 eq) to give a rather pure crude product (brown solid, 137 mg). The crude product is purified by flash chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (4:6) as eluent to afford compound **243** (white solid, 116 mg, 89%) : **m.p.** 84.2 - 86.3°C (*i*Pr₂O) ; $[\alpha]_D^{22} + 9.0^\circ$ (*c* 1.01, CHCl₃) ; **IR** ν 3290, 2968, 2873, 1647, 1541, 1456, 1247, 1080 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 1.13 (d, 6H, $J_{\text{CH}_3/\text{CH}} = 6.9$ Hz, CH(CH₃)₂), 2.32 (sept, $J_{\text{CH}/\text{CH}_3} = 6.9$ Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 3.73 (dd, 1H, $J_{\text{H}_2/\text{H}_3} = 1.5$ Hz, $^2J_{\text{H}_2/\text{H}_2'} = 9.6$ Hz, H₂), 3.85-3.92 (m, 3H, H₅, H_{5'}, H₂), 4.06 (m, 1H, H₆), 4.40 (m, 1H, H₃), 4.54-4.57 (m, 3H, CH₂Ph, H_{3a}), 4.61 (d, $J_{\text{H}_{6a}/\text{H}_{3a}} = 3.5$ Hz, 1H, H_{6a}), 5.67 (d, 1H, $J_{\text{NH}/\text{H}_3} = 7.0$ Hz, NH), 7.27-7.36 (m, 5H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 19.6 and 19.7 (CH(CH₃)₂), 35.6 (CH(CH₃)₂), 56.1 (C₃), 71.7 (CH₂Ph), 72.3 and 72.3 (C₂, C₅), 83.2 (C₆), 85.9 (C_{6a}), 86.6 (C_{3a}), 127.8 (2 CH_{arom}), 128.0 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.6 (C_{qarom}), 176.7 (C=O) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 328.1512, C₁₇H₂₃NNaO₄ requires 328.1519.



The general procedure is followed using cyclohexanecarboxylic acid (79 μ L, 0.638 mmol, 1.5 eq) to give a rather pure crude product (brown solid, 144 mg, 98% crude yield). The crude product is purified by flash chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (1:1) as eluent to afford compound **244** (white solid, 134 mg, 92%) : **m.p.** 113.5 - 115.2°C (*i*-Pr₂O) ; $[\alpha]_D^{22} + 13.4^\circ$ (*c* 1.00, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3308, 2983, 2900, 1647, 1521, 1454, 1265, 1078 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 1.20-1.25, 1.37-1.45, 1.64-1.66, 1.76-1.82 (m, 10H, CH₂ cyclohexyl), 2.05 (tt, 1H, $J_{\text{CH/CH}_2} = 3.3$ Hz, $J_{\text{CH/CH}_2} = 11.6$ Hz, CH cyclohexyl), 3.71 (dd, 1H, $J_{\text{H}_2/\text{H}_3} = 1.5$ Hz, $^2J_{\text{H}_2/\text{H}_2'} = 9.6$ Hz, H₂), 3.84-3.91 (m, 3H, H₅, H_{5'}, H_{2'}), 4.05 (m, 1H, H₆), 4.39 (m, 1H, H₃), 4.54 (d, 1H, $J_{\text{H}_{3a}/\text{H}_{6a}} = 4.1$ Hz, H_{3a}), 4.55-4.59 (m, 3H, CH₂Ph, H_{6a}), 5.75 (d, 1H, $J_{\text{NH}/\text{H}_3} = 7.4$ Hz, NH), 7.28-7.36 (m, 5H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 25.7, 25.7, 29.6 and 29.7 (5 CH₂cyclohexyl), 45.3 (CH_{cyclohexyl}), 56.0 (C₃), 71.6 (CH₂Ph), 72.2 and 72.3 (C₂ and C₅), 83.2 (C₆), 85.8 (C_{6a}), 86.6 (C_{3a}), 127.8 (2 CH_{arom}), 128.0 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.6 (C_qarom), 175.9 (C=O) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 368.1827, C₂₀H₂₇NNaO₄ requires 368.1832.

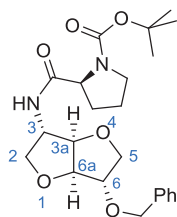


The general procedure is followed using 4-phenylbutyric acid (105 mg, 0.638 mmol, 1.5 eq) to give a rather pure crude product (yellow oil, 169 mg). The crude product is purified by flash chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (4:6) as eluent to afford compound **245** (white solid, 145 mg, 90% isolated yield) : **m.p.** 117.9 - 119.1°C (Et₂O) ; $[\alpha]_D^{22} + 11.1^\circ$ (*c* 1.00, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3282, 2968, 2900, 1643, 1541, 1454, 1251, 1078 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 1.97 (app. quint, 2H, $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2/\text{COCH}_2} = J_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2/\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}} = 7.5$ Hz, CH₂CH₂CH₂), 2.16 (t, 2H, $J_{\text{COCH}_2/\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2} = 7.5$ Hz, COCH₂), 2.65 (t, 2H, $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}/\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2} = 7.5$ Hz, CH₂CH₂Ph), 3.71 (dd, 1H, $J_{\text{H}_2/\text{H}_3} = 1.4$ Hz, $^2J_{\text{H}_2/\text{H}_2'} = 9.6$ Hz, H₂), 3.85-3.92 (m, 3H, H_{2'}, H₅, H_{5'}), 4.05-4.06 (m, 1H, H₆), 4.39-4.42 (m, 1H, H₃), 4.54 (d, $J_{\text{H}_{3a}/\text{H}_{6a}} = 4.0$ Hz, 1H, H_{3a}), 4.57-4.60 (m, 3H, H_{6a}, CH₂Ph), 5.58 (d, 1H, $J_{\text{NH}/\text{H}_3} = 7.3$ Hz, NH), 7.16-7.21 (m, 3H, H_{arom}), 7.26-7.37 (m, 7H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 27.0 (CH₂CH₂CH₂), 35.2 (CH₂CH₂Ph), 35.7 (COCH₂), 56.2 (C₃), 71.7 (CH₂Ph), 72.3 and 72.4 (C₂ and C₅), 83.2 (C₆), 85.9 (C_{6a}), 86.5 (C_{3a}), 126.2 (CH_{arom}), 127.8 (2 CH_{arom}), 128.0 (CH_{arom}), 128.5 (2 CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.6 (C_{qarom}), 141.4 (C_{qarom}), 172.4 (C=O) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 404.1840, C₂₃H₂₇NNaO₄ requires 404.1832.



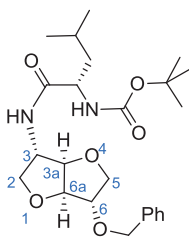
The general procedure is followed using *N*-Boc glycine (112 mg, 0.638 mmol, 1.5 eq) to give a rather pure crude product (yellow oil, 169 mg). The crude product is purified by flash chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (2:8) as eluent to afford compound **246** (white solid, 118 mg, 71% isolated yield) : **m.p.** 116.1 - 116.9°C (Et₂O) ; $[\alpha]_D^{23} + 10.8^\circ$ (*c* 1.03, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3309, 2978, 1707, 1668, 1514, 1368, 1265, 1167, 1080, 1055, 1028 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.73-3.74 (m, 1H, H₂), 3.74-3.76 (2H, m, CH₂NH), 3.86-3.93 (m, 3H, H_{2'}, H₅, H_{5'}), 4.05-4.07 (m, 1H, H₆), 4.39-4.42 (m, 1H, H₃), 4.56 (AB system, 2H, ²J = 12.0 Hz, CH₂Ph), 4.56-4.57 (m, 1H, H_{3a}), 4.60-4.61 (m, 1H, H_{6a}), 5.22 (br s, 1H, NHCOO), 6.45 (br s, 1H, NHCO), 7.29-7.36 (m, 5H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 28.4 (C(CH₃)₃), 44.7 (CH₂NH), 56.2 (C₃), 71.7 (OCH₂Ph), 72.1 (C₂), 72.5 (C₅), 80.7 (C(CH₃)₃), 83.1 (C₆), 85.8 (C_{6a}), 86.4 (C_{3a}), 127.8 (2 CH_{arom}), 128.0 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.6 (C_{qarom}), 156.4 (NHCOO) and 169.5 (NHCO) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 415.1835, C₂₀H₂₈N₂NaO₆ requires 415.1840.

247 *tert*-Butyl (2*S*)-2-{[(3*S*,3*aR*,6*S*,6*aS*)-6-benzyloxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl]carbamoyl}-pyrrolidine-1-carboxylate



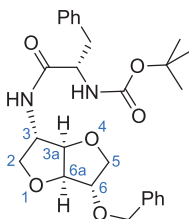
The general procedure is followed using *N*-Boc-L-proline (138 mg, 0.638 mmol, 1.5 eq) to give a rather pure crude product (brown oil, 182 mg, 98% crude yield). The crude product is purified by flash chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (4:6) as eluent to afford compound **247** (colourless oil, 155 mg, 85% isolated yield) : $[\alpha]_D^{25}$ - 40.5 ° (*c* 0.99, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3296, 2974, 2874, 1682, 1661, 1543, 1395, 1366, 1161, 1082, 912 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.75-2.45 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.20-3.42 (m, 2H, NCH₂CH₂), 3.70 (app. d, 1H, ²J_{H₂/H₂'} = 9.4 Hz, H₂), 3.85-3.90 (m, 3H, H₂', H₅, H₅'), 4.05 (m, 1H, H₆), 4.23 (m, 1H, NCHCO), 4.38 (m, 1H, H₃), 4.50-4.65 (m, 4H, CH₂Ph, H_{3a}, H_{6a}), 6.14 (br s, 1H, NH), 7.28-7.36 (m, 5H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 24.7 (CH₂CH₂), 27.6 (CH₂CH₂), 28.5 (C(CH₃)₃), 47.3 (NCH₂CH₂), 56.1 (C₃), 59.9 (NCHCH₂CH₂), 71.7 (CH₂Ph), 72.3 and 72.6 (C₂ and C₅), 80.8 (C(CH₃)₃), 83.1 (C₆), 85.8 and 86.5 (C_{3a}, C_{6a}), 127.8 (2 CH_{arom}), 128.0 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.6 (C_{qarom}), 156.3 (NHCOO), 171.8 (NHCO) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 455.2144, C₂₃H₃₂N₂NaO₆ requires 455.2153.

248 *tert*-Butyl [(2*S*)-1-{[(3*S*,3*aR*,6*S*,6*aS*)-6-benzyloxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl]amino}-4-methyl-1-oxopentan-2-yl]carbamate

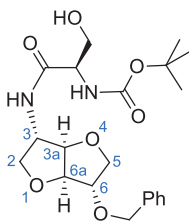


The general procedure is followed using *N*-Boc-L-leucine (148 mg, 0.638 mmol, 1.5 eq) to give a rather pure crude product (brown oil, 159 mg, 84%). The crude product is purified by flash chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (1:1) as eluent to afford compound **248** (pale yellow oil, 130 mg, 69% isolated yield) : $[\alpha]_D^{23}$ - 7.6 ° (*c* 0.97, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3289, 2955, 2871, 1680, 1651, 1526, 1366, 1248, 1167, 1080, 1045, 910 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 0.92 and 0.94 (2 d, 6H, ³J_{CH(CH₃)₂ / CH(CH₃)₂} = 4.7 Hz, CH(CH₃)₂), 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.43-1.53 (m, 1H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.59-1.67 (m, 2H, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)₂), 3.72 (dd, 1H, J_{H₂/H₃} = 1.3 Hz, ²J_{H₂/H_{2'}} = 9.6 Hz, H₂), 3.86-3.93 (m, 3H, H_{2'}, H₅, H_{5'}), 4.01-4.07 (m, 2H, CHNHCOO, H₆), 4.39 (m, 1H, H₃), 4.53-4.61 (m, 4H, H_{3a}, CH₂Ph, H_{6a}), 4.88 (d, 1H, J_{NH/CHNH} = 6.6 Hz, NHCOO), 6.45 (br s, 1H, NHCO), 7.27-7.37 (m, 5H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 22.1 and 23.1 (CH(CH₃)₂), 24.9 (CH(CH₃)₂), 28.4 (C(CH₃)₃), 40.9 (CH₂CH(CH₃)₂), 53.0 (CHNHCOO), 56.1 (C₃), 71.7 (CH₂Ph), 72.2 and 72.5 (C₂, C₅), 80.5 (C(CH₃)₃), 83.2 (C₆), 85.8 (C_{6a}), 86.5 (C_{3a}), 127.8 (2 CH_{arom}), 128.1 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.6 (C_{qarom}), 156.0 (NHCOO), 172.4 (NHCO) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 471.2461, C₂₄H₃₆N₂NaO₆ requires 471.2466.

249 *tert*-Butyl [(2*S*)-1-{[(3*S*,3*aR*,6*S*,6*aS*)-6-benzyloxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl]amino}-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl]carbamate

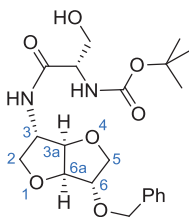


The general procedure is followed using *N*-Boc-L-phenylalanine (170 mg, 0.638 mmol, 1.5 eq) to give a rather pure crude product (brown oil, 195 mg, 95%). The crude product is purified by flash chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (1:1) as eluent to afford compound **249** (pale yellow oil, 148 mg, 72% isolated yield) : $[\alpha]_D^{25} + 16.9^\circ$ (*c* 1.00, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3287, 3063, 2976, 2874, 1651, 1526, 1454, 1366, 1167, 1080, 910 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.96 and 3.07 (2 dd, 2H, ³J_{CHCH₂Ph/CHCH₂Ph} = 6.2 and 8.8 Hz, ²J = 13.2 Hz, CHCH₂Ph), 3.61 (app. dd, 1H, ³J_{H₂/H₃} = 1.0 Hz, ²J_{H₂/H₂} = 9.6 Hz, H₂), 3.76-3.88 (m, 3H, H₂', H₅, H₅'), 3.97 (m, 1H, H₆), 4.16-4.27 (m, 3H, H_{3a}, H_{6a}, NCHCH₂Ph), 4.33 (m, 1H, H₃), 4.54 (AB system, 2H, ²J = 11.9 Hz, OCH₂Ph), 5.13 (m, 1H, NHCOO), 5.72 (d, 1H, J_{NH/H₃} = 7.4 Hz, NHCO), 7.20-7.23 (m, 3H, H_{arom}), 7.28-7.39 (m, 7H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 28.4 (C(CH₃)₃), 39.1 (CHCH₂Ph), 56.0 (C₃), 56.2 (NHCHCO), 71.6 (OCH₂Ph), 71.8 (C₂), 72.6 (C₅), 80.5 (C(CH₃)₃), 83.1 (C₆), 85.5 and 86.2 (C_{3a}, C_{6a}), 127.3 (CH_{arom}), 127.7 (2 CH_{arom}), 128.0 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 129.0 (2 CH_{arom}), 129.4 (2 CH_{arom}), 136.8 (C_{qarom}), 137.7 (C_{qarom}), 155.5 (NHCOO), 170.8 (NHCO) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 505.2303, C₂₇H₃₄N₂NaO₆ requires 505.2309.



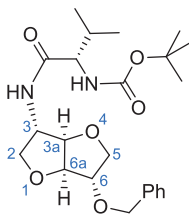
The general procedure is followed using *N*-Boc-D-serine (131 mg, 0.638 mmol, 1.5 eq) to give a brown oil (207 mg). The crude product is purified by flash chromatography using diethyl ether - ethanol (96:4) as eluent to afford compound **250** (colourless oil, 121 mg, 67% isolated yield) : $[\alpha]_D^{23} + 24.2^\circ$ (*c* 1.02, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3294, 2974, 2932, 2878, 1657, 1524, 1497, 1366, 1248, 1163, 1074, 1028, 908 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.60-3.66 (m, 1H, CH₂OH), 3.75 (dd, 1H, $J_{H_2/H_3} = 1.4$ Hz, $^2J_{H_2/H_2'} = 9.6$ Hz, H₂), 3.85-3.94 (m, 3H, H_{2'}, H₅, H_{5'}), 4.05-4.12 (m, 3H, H₆, CH₂OH, NCHCH₂OH), 4.39 (m, 1H, H₃), 4.51-4.63 (m, 4H, H_{3a}, CH₂Ph, H_{6a}), 5.61 (d, 1H, $^3J = 7.2$ Hz, NHCOO), 6.99 (d, 1H, $^3J = 6.1$ Hz, NHCO), 7.27-7.37 (m, 5H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 28.4 (C(CH₃)₃), 54.7 (NCHCH₂OH), 56.2 (C₃), 62.6 (CH₂OH), 71.6 (CH₂Ph), 72.1 (C₂), 72.5 (C₅), 80.9 (C(CH₃)₃), 83.0 (C₆), 85.8 (C_{6a}), 86.5 (C_{3a}), 127.8 (2 CH_{arom}), 128. (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.6 (C_{qarom}), 156.6 (NHCOO), 171.5 (NHCO) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 445.1955, C₂₁H₃₀N₂NaO₇ requires 445.1945.

A careful examination of NMR spectra shows the evidence of racemization with a splitting of signals perceptible in ¹³C NMR (racemization evaluated to 10%).



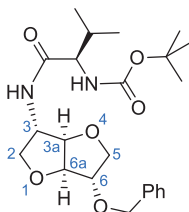
A careful examination of NMR spectra show the evidence of racemization, with a splitting of signals perceptible in ^{13}C NMR (racemization evaluated to 10%).

252 *tert*-Butyl [(2*S*)-1-{[(3*S*,3*aR*,6*S*,6*aS*)-6-benzyloxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl]amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]carbamate

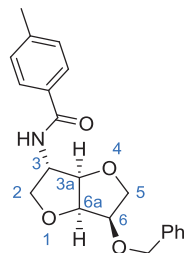


The general procedure is followed using *N*-Boc-L-valine (139 mg, 0.638 mmol, 1.5 eq) to give a rather pure brown oil (139 mg, 75%). The crude product is purified by flash chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (1:1) as eluent to afford compound **252** (colourless oil, 63 mg, 34% isolated yield) ; $[\alpha]_D^{25} + 5.8^\circ$ (*c* 1.00, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3294, 2965, 2932, 2874, 1680, 1649, 1526, 1366, 1248, 1080, 1047, 910 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz - CDCl₃)** δ (ppm) = 0.91 and 0.95 (2d, 6H, $J_{\text{CH}(\text{CH}_3)_2 / \text{CH}(\text{CH}_3)_2} = 6.8$ Hz, CH(CH₃)₂), 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.04-2.17 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.73 (dd, 1H, $J_{\text{H}_2/\text{H}_3} = 1.4$ Hz, $^2J_{\text{H}_2/\text{H}_2'} = 9.6$ Hz, H₂), 3.83 (dd, 1H, $^3J = 6.6$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz, NCH), 3.87-3.92 (m, 3H, H_{2'}, H₅, H_{5'}), 4.06 (m, 1H, H₆), 4.42 (m, 1H, H₃), 4.54-4.60 (m, 4H, CH₂Ph, H_{3a}, H_{6a}), 5.04 (d, 1H, $J_{\text{NH}/\text{CHNH}} = 8.4$ Hz, NHCOO), 6.17 (d, 1H, $J_{\text{NHCO}/\text{H}_3} = 5.5$ Hz, NHCO), 7.27-7.37 (m, 5H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz - CDCl₃)** δ (ppm) = 18.1 and 19.5 (CH(CH₃)₂), 28.4 (C(CH₃)₃), 31.0 (CH(CH₃)₂), 56.2 (C₃), 60.1 (CHNH), 71.7 (CH₂Ph), 72.1 (C₂), 72.5 (C₅), 80.1 (C(CH₃)₃), 83.2 (C₆), 85.8 (C_{6a}), 86.5 (C_{3a}), 127.8 (2 CH_{arom}), 128.0 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.6 (C_{qarom}), 156.1 (NHCOO), 171.6 (NHCO) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 457.2292, C₂₃H₃₄N₂NaO₆ requires 457.2309.

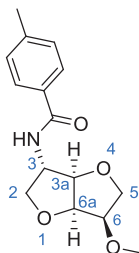
253 *tert*-Butyl [(2*R*)-1-{[(3*S*,3*aR*,6*S*,6*aS*)-6-benzyloxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl]amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]carbamate



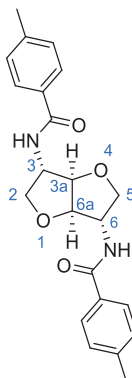
The general procedure is followed using *N*-Boc-D-valine (139 mg, 0.638 mmol, 1.5 eq) to give a rather pure brown oil (118 mg, 95%). The crude product is purified by flash chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (1:1) as eluent to afford compound **253** (white solid, 69 mg, 38% isolated yield) : **m.p.** 156.0 - 157.0°C (*i*Pr₂O) ; [α]_D²⁵ + 15.7 ° (*c* 0.99, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3331, 3302, 2965, 2876, 1709, 1634, 1551, 1514, 1366, 1275, 1236, 1163, 1076, 1053, 1016, 916, 881 cm⁻¹ ; **¹H NMR (500 MHz - CDCl₃)** δ (ppm) = 0.90 and 0.94 (2d, 6H, ³J_{CH(CH₃)₂ / CH(CH₃)₂} = 6.6 Hz, CH(CH₃)₂), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.09-2.16 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.74 (app. d, 1H, ²J_{H₂/H₂} = 9.6 Hz, H₂), 3.82 (app. t, 1H, ³J = (6.6+8.5 Hz)/2 = 7.6 Hz, CHNH), 3.86-3.93 (m, 3H, H₂, H₅, H₅'), 4.06 (m, 1H, H₆), 4.39-4.43 (m, 1H, H₃), 4.54-4.63 (m, 4H, CH₂Ph, H_{3a}, H_{6a}), 5.03 (d, 1H, ³J_{NH/CHNH} = 8.5 Hz, NHCOO), 6.21 (d, 1H, ³J_{NHCO/H₃} = 7.0 Hz, NHCO), 7.28-7.36 (m, 5H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (125 MHz - CDCl₃)** δ (ppm) = 17.9 and 19.5 (CH(CH₃)₂), 28.4 (C(CH₃)₃), 30.6 (CH(CH₃)₂), 56.2 (C₃), 60.2 (CHNH), 71.7 (OCH₂Ph), 72.1 (C₂), 72.5 (C₅), 80.3 (C(CH₃)₃), 83.0 (C₆), 85.7 (C_{6a}), 86.4 (C_{3a}), 127.9 (2 CH_{arom}), 128.1 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.5 (C_{qarom}), 156.1 (NHCOO), 171.5 (NHCO) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 457.2310, C₂₃H₃₄N₂NaO₆ requires 457.2309.



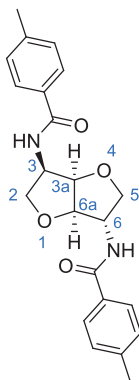
The general procedure is followed using **191** (100 mg, 0.425 mmol, 1.0 eq), *paramethylbenzoic acid* (87 mg, 0.638 mmol, 1.5 eq) and boric acid (8 mg, 0.128 mmol, 0.3 eq) in toluene (5 mL). The crude brown oil is purified by flash chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (1:1) as eluent to afford compound **255** (white solid, 119 mg, 80% isolated yield) : **m.p.** 129.8 - 131.5°C (Et₂O) ; $[\alpha]_D^{22} + 75.8^\circ$ (*c* 1.03, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3296, 2972, 2856, 1631, 1531, 1506, 1334, 1160, 1070, 1042, 957, 839, 759, 735 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 2.38 (s, 3H, CH₃), 3.70 (dd, 1H, ³J_{H₅/H₆} = 7.5 Hz, ²J_{H₅/H_{5'}} = 9.0 Hz, H₅), 3.88 (dd, 1H, ³J_{H₅/H₆} = 6.6 Hz, ²J_{H₅/H_{5'}} = 9.0 Hz, H_{5'}), 3.98 (app. d, 1H, ²J_{H₂/H_{2'}} = 9.8 Hz, H₂), 4.08 (ddd, 1H, ³J_{H₆/H_{6a}} = 4.9 Hz, ³J_{H₆/H₅} \approx ³J_{H₆/H_{5'}} = 7.0 Hz, H₆), 4.15 (dd, 1H, ³J_{H₂/H₃} = 4.4 Hz, ²J_{H₂/H_{2'}} = 9.8 Hz, H_{2'}), 4.57 (d, 1H, ²J = 11.8 Hz, CH₂Ph), 4.55-4.62 (m, 2H, H_{3a}, then H₃), 4.66 (app. t, 1H, J_{H_{6a}/H₆} \approx ³J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.6 Hz, H_{6a}), 4.76 (d, 1H, ²J = 11.8 Hz, CH₂Ph), 6.35 (d, 1H, ³J_{NH/H₃} = 7.5 Hz, NH), 7.21 (d, 2H, H_{arom}), 7.28-7.38 (m, 5H, H_{arom}), 7.65 (d, 2H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 21.6 (CH₃), 57.6 (C₃), 70.9 (C₅), 72.7 (CH₂Ph), 73.6 (C₂), 79.2 (C₆), 80.5 (C_{6a}), 87.2 (C_{3a}), 127.1 (2 CH_{arom}), 128.0 (2 CH_{arom}), 128.1 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 129.4 (2 CH_{arom}), 131.1 (CqCO), 137.8 (CqPh), 142.4 (CqCH₃), 167.2 (C=O) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺ found 376.1511, C₂₁H₂₃NaNO₄ requires 376.1519; [M+H]⁺ found 354.1692, C₂₁H₂₄NO₄ requires 354.1700.



The general procedure is followed using **190** (70 mg, 0.440 mmol, 1 eq), *paramethylbenzoic* acid (90 mg, 0.660 mmol, 1.5 eq) and boric acid (8 mg, 0.132 mmol, 0.3 eq) in xylene (5 mL) to give a rather pure brown oil (87 mg, 71% crude yield). The crude product is purified by flash chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (2:8) as eluent to afford compound **256** (pale yellow solid, 73 mg, 61%) : **m.p.** 122.0 - 123.1°C (Et₂O) ; $[\alpha]_D^{25} + 79.3^\circ$ (*c* 1.07, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3289, 2941, 2878, 1636, 1535, 1503, 1325, 1138, 1096, 1055 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 2.38 (s, 3H, CH₃Ph), 3.47 (s, 3H, OCH₃), 3.64-3.70 (m, 1H, H₅), 3.92-3.98 (m, 3H, H_{5'}, H₆, H₂), 4.11 (dd, 1H, ³J_{H₂'/H₃} = 4.4 Hz, ²J_{H₂'/H₂} = 9.8 Hz, H_{2'}), 4.58-4.62 (m, 2H, H_{3a}, H₃), 4.66-4.69 (m, 1H, H_{6a}), 6.28 (d, 1H, ³J_{NHCO/H₃} = 7.0 Hz, NH), 7.20-7.22 (d, 2H, H_{arom}), 7.63-7.65 (d, 2H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 21.6 (CH₃Ph), 57.6 (C₃), 58.5 (OCH₃), 70.6 (C₅), 73.7 (C₂), 80.2 (C_{6a}), 81.8 (C₆), 87.2 (C_{3a}), 127.1 (2 CH_{arom}), 129.4 (2 CH_{arom}), 131.1 (C_{qarom}), 142.4 (C_{qarom}), 167.2 (C=O) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 300.1210, C₁₅H₁₉NNaO₄ requires 300.1206.

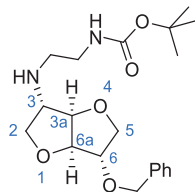


The general procedure is followed using **129** (100 mg, 0.693 mmol, 1 eq), *paramethylbenzoic* acid (283 mg, 2.08 mmol, 3 eq) and boric acid (26 mg, 0.416 mmol, 0.6 eq) in xylene (7 mL) to give a rather pure brown solid (226 mg, 86% crude yield). The crude product is purified by flash chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (3:7) as eluent to afford compound **258** (white solid, 175 mg, 67% isolated yield) : **m.p.** 234.4 - 237.3°C (Et₂O) ; $[\alpha]_D^{25} + 60.8^\circ$ (*c* 0.24, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3320, 2942, 1641, 1634, 1533, 1508, 1337, 1091, 1065, 910 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 2.37 (s, 6H, 2 CH₃), 3.89 (dd, 2H, $J_{H_2/H_3} = J_{H_5/H_6} = 2.0$ Hz, $^2J_{H_2/H_2'} = ^2J_{H_5/H_5'} = 9.8$ Hz, H₂, H₅), 4.08 (dd, 2H, $J_{H_2'/H_3} = J_{H_5'/H_6} = 4.8$ Hz, $^2J_{H_2'/H_2} = ^2J_{H_5'/H_5} = 9.8$ Hz, H₂, H₅), 4.62 (m, 2H, H₃, H₆), 4.72 (s, 2H, H_{3a}, H_{6a}), 6.28 (d, 2H, $J_{NH/H_3} = J_{NH/H_6} = 6.9$ Hz, 2 NH), 7.18 (d, 4H, $J = 7.9$ Hz, H_{arom}), 7.62 (d, 4H, $J = 8.2$ Hz, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 21.5 (2 CH₃), 57.3 (C₃, C₆), 72.7 (C₂, C₅), 86.7 (C_{3a}, C_{6a}), 127.2 (4 CH_{arom}), 129.4 (4 CH_{arom}), 131.3 (2 C_{qarom}), 142.4 (2 C_{qarom}), 167.4 (2 C=O) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 403.1619, C₂₂H₂₄NaN₂O₄ requires 403.1628. [M+H]⁺, found 381.1801, C₂₂H₂₅N₂O₄ requires 381.1809.

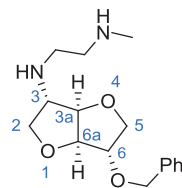


The general procedure is followed using **192** (70 mg, 0.485 mmol, 1 eq), *paramethylbenzoic acid* (198 mg, 1.46 mmol, 3 eq) and boric acid (18 mg, 0.291 mmol, 0.6 eq) in xylene (5 mL). The crude product is purified by flash chromatography using ethyl acetate as eluent to afford compound **259** (white solid, 43 mg, 24% isolated yield) : **m.p.** 268.3 - 270.2°C (Et₂O) ; $[\alpha]_D^{25} + 27.6^\circ$ (*c* 0.22, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3301, 2920, 2859, 1634, 1532, 1505, 1321, 1110, 1063, 1042, 909, 760 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – DMSO-*d*₆)** δ (ppm) = 2.36 and 2.35 (2 s, 6H, CH₃), 3.71 (dd, 1H, ²*J*_{H₂/H₂'} = 8.4 Hz, *J*_{H₂/H₃} = 9.8 Hz, H₂), 3.79 (dd, 1H, *J*_{H₅/H₆} = 3.2 Hz, ²*J*_{H₅/H₅'} = 9.3 Hz, H₅), 3.98 (app. t, 1H, *J*_{H₂'/H₃} ≈ ²*J*_{H₂'/H₂} = 8.0 Hz, H₂'), 4.04 (dd, 1H, *J*_{H₅'/H₆} = 5.5 Hz, ²*J*_{H₅'/H₅} = 9.3 Hz, H₅'), 4.34-4.38 (m, 1H, H₆), 4.43-4.50 (m, 1H, H₃), 4.64 (dd, 1H, *J*_{H_{6a}/H₆} = 1.0 Hz, *J*_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.1 Hz, H_{6a}), 4.67 (app. t, 1H, *J*_{H_{3a}/H₃} ≈ *J*_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.5 Hz, H_{3a}), 7.27 (dd, 4H, H_{arom}), 7.78 (dd, 4H, H_{arom}), 8.17 (d, 1H, *J*_{NH/H₃} = 7.4 Hz, NH_{endo}), 8.53 (d, 1H, *J*_{NH/H₆} = 6.7 Hz, NH_{exo}) ; **¹³C NMR (100 MHz – DMSO-*d*₆)** δ (ppm) = 21.0 (2 CH₃), 53.5 (C₃), 57.6 (C₆), 68.4 (C₂), 72.5 (C₅), 80.4 (C_{3a}), 87.0 (C_{6a}), 127.5 (4 CH_{arom}), 128.7 (2 CH_{arom}), 128.8 (2 CH_{arom}), 131.2, 131.3, 141.2 and 141.3 (4 C_{qarom}), 166.3 and 166.4 (2 C=O) ; **HRMS (ESI)** [M+Na]⁺, found 403.1622, C₂₂H₂₄NaN₂O₄ requires 403.1628.

260 *tert*-Butyl(2-{[(3*S*,3*aR*,6*S*,6*aS*)-6-(benzyloxy)hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl]-amino}ethyl)carbamate

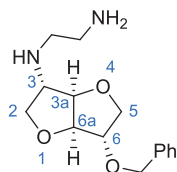


To a solution of compound **246** (475 mg, 1.21 mmol, 1 eq) in THF (30 mL) at 0°C under argon is added LiAlH₄ (1M in THF) (3.63 mL, 3.63 mmol, 3 eq). After stirring at room temperature for 38 hours, the reaction is cooled to 0°C then is added successively 0.15 mL of water, 0.15 mL of NaOH (15%) and 0.45 mL of water. After 1 hour stirring, the white precipitate is filtered off and washed with methanol. After concentration, the resulting oil is dissolved in ethyl acetate (100 mL) and water (50 mL). The water phase is extracted with ethyl acetate (4*100 mL). The organic phases are washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting yellow oil is purified by flash column chromatography using ethyl acetate - ethanol (98:2) to give compound **260** (colourless oil, 260 mg, 57%) : $[\alpha]_D^{25} + 11.7^\circ$ (*c* 1.03, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3287, 3235, 2936, 2895, 1694, 1530, 1366, 1279, 1256, 1163, 1140, 1094, 1065, 962 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.71-2.81 (m, 2H, CH₂CH₂NHBoc), 3.19-3.23 (m, 2H, CH₂CH₂NHBoc), 3.27-3.29 (m, 1H, H₃), 3.65 (dd, 1H, *J*_{H₂/H₃} = 2.4 Hz, ²*J*_{H₂/H_{2'}} = 9.3 Hz, H₂), 3.85-3.91 (m, 3H, H_{2'}, H₅, H_{5'}), 4.03-4.06 (m, 1H, H₆), 4.51 (app. d, 1H, *J*_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.1 Hz, H_{3a}), 4.57 (AB system, 2H, ²*J* = 11.9 Hz, CH₂Ph), 4.63 (app. d, 1H, *J*_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.1 Hz, H_{6a}), 4.86-4.93 (br s, 1H, NHBoc), 7.27-7.37 (m, 5H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 28.5 (C(CH₃)₃), 40.6 (CH₂CH₂NHBoc), 47.5 (CH₂CH₂NHBoc), 64.5 (C₃), 71.7 (CH₂Ph), 72.3 (C₅), 73.1 (C₂), 79.5 (C(CH₃)₃), 83.2 (C₆), 85.8 (C_{6a}), 87.1 (C_{3a}), 127.9 (2 CH_{arom}), 128.0 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.7 (C_{qarom}), 156.2 (C=O) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺ found 379.2220, C₂₀H₃₁N₂O₅ requires 379,2227.



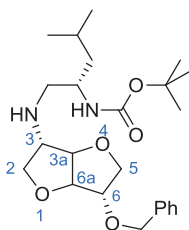
To a solution of compound **246** (208 mg, 0.530 mmol, 1 eq) in THF (20 mL) at 0°C under argon is added LiAlH₄ (1 M in THF) (1.59 mL, 1.59 mmol, 3 eq). After 15 hours of reflux, the reaction is cooled to 0°C then is added successively 0.02 mL of water, 0.02 mL of NaOH (15%) and 0.09 mL of water. After 1 hour stirring, the white precipitate is filtered off. After concentration, the resulting oil is dissolved in ethyl acetate (60 mL) and water (30 mL). The water phase is extracted with ethyl acetate (4*50 mL). The organic phases are washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting brown oil is purified by flash column chromatography using chloroform - methanol - H₂O (40:50:10) to give compound **261** (colourless oil, 83 mg, 54%) : $[\alpha]_D^{25} + 15.2^\circ$ (*c* 0.95, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3420, 2936, 2870, 1672, 1454, 1202, 1074, 914 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 2.45 (s, 3H, CH₃), 2.72-2.83 (m, 4H, CH₂CH₂NCH₃, CH₂CH₂NCH₃), 3.27-3.29 (m, 1H, H₃), 3.68 (dd, 1H, *J*_{H₂/H₃} = 2.6 Hz, ²*J*_{H₂/H_{2'}} = 9.2 Hz, H₂), 3.84-3.91 (m, 3H, H_{2'}, H₅, H_{5'}), 4.03-4.05 (m, 1H, H₆), 4.52-4.53 (m, 1H, H_{3a}), 4.57 (AB system, 2H, ²*J* = 11.9 Hz, CH₂Ph), 4.65 (app. d, 1H, *J*_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.1 Hz, H_{6a}), 7.27-7.36 (m, 5H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 35.9 (CH₃), 46.8 (CH₂CH₂NCH₃), 51.1 (CH₂CH₂NCH₃), 64.9 (C₃), 71.6 (CH₂Ph), 72.3 (C₅), 73.1 (C₂), 83.2 (C₆), 85.7 (C_{6a}), 87.1 (C_{3a}), 127.9 (2 CH_{arom}), 128.0 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.8 (C_{qarom}) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺ found 293.1857, C₁₆H₂₅N₂O₃ requires 293.1860.

262 *N*-[(3*S*,3*aR*,6*S*,6*aS*)-6-(Benzyloxy)hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl]ethane-1,2-diamine



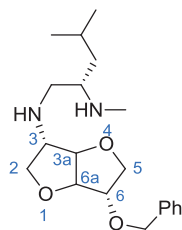
To a solution of compound **260** (367 mg, 0.970 mmol, 1 eq) in dichloromethane (8 mL) at 0 °C under argon is added HCl (2M in Et₂O) (3.88 mL, 7.76 mmol, 8 eq). After stirring at room temperature for 22 hours, the suspension is filtered and the solid is washed with dichloromethane (2*20 mL), to give compound **262** in its chlorhydrate form without further purification (white solid, 336 mg, 99%). For catalytic purposes, a basic workup of compound **262** with ethyl acetate and NaOH (pH 11) gives quantitatively the free amine (colourless oil) : **m.p.** 140.7 - 141.6°C (Et₂O) ; $[\alpha]_D^{25} + 32.0^\circ$ (*c* 0.51, MeOH) ; **IR (ATR)** ν 3563, 3489, 3030, 2972, 2930, 2864, 2668, 2585, 1738, 1568, 1497, 1468, 1366, 1344, 1206, 1117, 1086, 1055, 1028 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – D₂O)** δ (ppm) = 3.38-3.43 (m, 2H, CH₂CH₂NH₂), 3.47-3.54 (m, 2H, CH₂CH₂NH₂), 3.91-3.95 (m, 2H, H₃, H₅), 4.00-4.06 (m, 2H, H_{5'} then H₂), 4.13 (dd, 1H, J_{H₂'/H₃} = 5.5 Hz, ²J_{H₂'/H₂} = 11.3 Hz, H₂'), 4.25-4.26 (m, 1H, H₆), 4.64 (AB system, 2H, ²J = 11.4 Hz, CH₂Ph), 4.84 (app. d, 1H, J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.7 Hz, H_{6a}), 4.96 (app. d, 1H, J_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.7 Hz, H_{3a}), 7.37-7.46 (m, 5H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – D₂O)** δ (ppm) = 36.1 (CH₂CH₂NH₂), 43.9 (CH₂CH₂NH₂), 64.3 (C₃), 69.0 (C₂), 72.4 (CH₂Ph), 72.8 (C₅), 82.9 (C₆), 83.8 (C_{3a}), 86.3 (C_{6a}), 129.2 (CH_{arom}), 129.3 (2 CH_{arom}), 129.5 (2 CH_{arom}), 137.3 (C_{qarom}) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺, found 279.1695, C₁₅H₂₃N₂O₃ requires 279.1703.

263 *tert*-Butyl [(2*S*)-1-{[(3*S*,3*aR*,6*S*,6*aS*)-6-(benzoxy)hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl]amino}-4-methylpentan-2-yl]carbamate



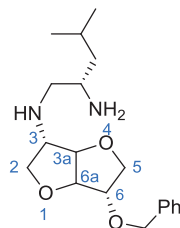
To a solution of compound **248** (289 mg, 0.644 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (14 mL) at 0 °C is slowly added LiAlH₄ (1M in THF) (3.22 mL, 3.22 mmol, 5 eq). After stirring at room temperature for 24 hours, the reaction is cooled to 0°C then is added successively 0.15 mL of water, 0.15 mL of NaOH (15%) and 0.45 mL of water. After 1 hour stirring, the white precipitate is filtered off and washed with methanol. After concentration, the resulting oil is dissolved in ethyl acetate (100 mL) and water (50 mL). The water phase is extracted with ethyl acetate (4*100 mL). The organic phases are washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting yellow oil is purified by flash column chromatography using pentane - ethyl acetate (3:7) to give compound **263** (colourless oil, 70 mg, 25%) : ¹H NMR (300 MHz – CDCl₃) δ (ppm) = 0.90 and 0.92 (2 s, 6H), 1.25-1.31 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.58-1.68 (m, 1H), 2.59-2.65 (m, 1H), 2.71 (dd, 1H, J = 12.0 Hz, J = 4.6 Hz), 3.25-3.28 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, J = 9.2 Hz), 3.84-3.90 (m, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.49 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 4.58 (AB system, 2H, J = 11.9 Hz), 4.63 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.27-7.36 (m, 5H).

264 (2*S*)-*N*¹-[(3*S*,3*aR*,6*S*,6*aS*)-6-Benzoyloxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl]-*N*², 4-dimethylpentane-1,2-diamine



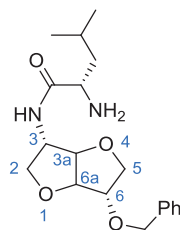
To a solution of compound **248** (150 mg, 0.33 mmol, 1 eq) in THF (10 mL) at 0°C is slowly added LiAlH₄ (1 M in THF) (1.0 mL, 1.0 mmol, 3 eq). After 6 hours of reflux, the reaction medium is cooled in an ice bath, then water (40 μL), NaOH (15%) (40 μL) and water (120 μL) are successfully added. The white solid is filtered off on a Celite[®] bed and washed with methanol (3*30 mL). After concentration and further solubilisation in ethyl acetate (80 mL) and water (50 mL), the water phase is extracted with ethyl acetate (3*80 mL). The organic phases are combined, washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting oil is purified by flash chromatography using dichloromethane - methanol (90:10) as eluent to afford compound **264** (colourless oil, 63 mg, 54% yield) : $[\alpha]_D^{25} + 26.4^\circ$ (*c* 0.5, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3410, 2951, 2868, 1730, 1661, 1466, 1454, 1076, 907 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 0.90 and 0.92 (2 d, 6H, ³J_{CH(CH₃)₂/CH(CH₃)₂} = 3.9 Hz, CH(CH₃)₂), 1.24-1.31 (m, 1H, 1 CH₂CH(CH₃)₂), 1.41-1.48 (m, 1H, 1 CH₂CH(CH₃)₂), 1.61-1.71 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.45 (s, 3H, NHCH₃), 2.54 (dd, 1H, ³J = 7.9 Hz, ²J = 12.1 Hz, 1 NHCH₂CH), 2.69-2.75 (m, 1H, CHNHCH₃), 2.82 (dd, 1H, ³J = 3.6 Hz, ²J = 12.1 Hz, 1 NHCH₂CH), 3.25 (m, 1H, H₃), 3.69 (dd, 1H, J_{H₂/H₃} = 2.9 Hz, ²J_{H₂/H₂'} = 9.2 Hz, H₂), 3.84-3.91 (m, 3H, H₂', H₅, H₅'), 4.04 (m, 1H, H₆), 4.53 (d, 1H, J_{H_{3a}/H_{6a}} = 4.0 Hz, H_{3a}), 4.57 (AB system, 2H, ²J = 11.9 Hz, CH₂Ph), 4.66 (d, 1H, J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.0 Hz, H_{6a}), 7.27-7.36 (m, 5H, H_{arom}) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 22.6 and 23.3 (CH(CH₃)₂), 25.1 (CH(CH₃)₂), 32.2 (NHCH₃), 40.4 (CH₂CH(CH₃)₂), 50.0 (NHCH₂CH), 57.4 (CHNHCH₃), 65.2 (C₃), 71.6 (CH₂Ph), 72.2 and 73.0 (C₂, C₅), 83.2 (C₆), 85.7 (C_{6a}), 87.3 (C_{3a}), 127.9 (2 CH_{arom}), 128.0 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.8 (C_{qarom}) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺, found 349.2497, C₂₀H₃₃N₂O₃ requires 349.2486.}

265 **(2*S*)-*N*¹-[(3*S*,3*aR*,6*S*,6*aS*)-6-Benzyoxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl]-4-methylpentane-1,2-diamine**

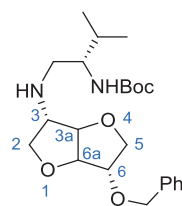


To a solution of compound **263** (73 mg, 0.168 mmol, 1 eq) in dichloromethane (1.5 mL) at 0 °C under argon is added HCl (2M in Et₂O) (0.67 mL, 1.34 mmol, 8 eq). After stirring at room temperature for 19 hours, the reaction medium is concentrated then diluted in methanol (2 mL). Amberlyst A21 is added (20 mg) and the suspension is stirred for 30 minutes. The resin is filtered off. The filtrate is concentrated then purified by flash column chromatography using dichloromethane - methanol (9:1) to give compound **265** (colourless oil, 50 mg, 90%) : ¹H NMR (300 MHz – CDCl₃) δ (ppm) = 0.91 and 0.93 (2 d, 6H, J = 3.1 Hz), 1.26-1.38 (m, 1H), 1.43-1.53 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 1H), 2.60 (dd, 1H, J = 12.3 Hz, J = 8.9 Hz), 2.82 (dd, 1H, J = 12.3 Hz, J = 3.2 Hz), 3.06-3.15 (m, 1H), 3.25-3.28 (m, 1H), 3.75-3.87 (m, 3H), 4.02-4.04 (m, 1H), 4.49 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 4.58 (AB system, 2H, ²J = 11.8 Hz), 4.72 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 7.27-7.35 (m, 5H).

266 **(2*S*)-2-Amino-*N*-[(3*S*,3*aR*,6*S*,6*aS*)-6-benzyloxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl]-4-methylpentanamide**

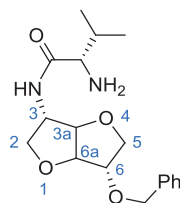


To a solution of compound **248** (200 mg, 0.446 mmol, 1 eq) in dichloromethane (4 mL) is added HCl (2M in Et₂O) (1.8 mL, 3.57 mmol, 8 eq). After 17 hours stirring at room temperature, the solution is concentrated, dissolved in ethyl acetate (80 mL) and water (25 mL). After addition of NaOH (3M) to pH \approx 13, the water phase is extracted with ethyl acetate (3*80 mL). The organic phases are combined, washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting oil is purified by flash chromatography using dichloromethane - methanol (95:5) as eluent to afford compound **266** (colourless oil, 137 mg, 92% yield) : $[\alpha]_D^{25} +13.0^\circ$ (*c* 1.01, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3313, 3283, 2953, 2870, 1651, 1514, 1454, 1076, 907 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 0.92 and 0.95 (2 d, 6H, ³J_{CH(CH₃)₂ / CH(CH₃)₂} = 6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 1.25-1.36 (m, 1H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.66-1.74 (m, 2H, CH₂CH(CH₃)₂), CH(CH₃)₂), 3.37 (dd, 1H, J_{COCHCH₂/COCHCH₂} = 3.2 Hz, J_{COCHCH₂/COCHCH₂} = 9.9 Hz, COCHCH₂), 3.74 (dd, 1H, J_{H₂/H₃} = 1.6 Hz, ²J_{H₂/H_{2'}} = 9.5 Hz, H₂), 3.86-3.94 (m, 3H, H_{2'}, H₅, H_{5'}), 4.07 (m, 1H, H₆), 4.39 (m, 1H, H₃), 4.54-4.61 (m with AB system, 3H, ²J = 11.9 Hz, H_{3a}, CH₂Ph), 4.63 (d, 1H, J_{H_{6a}/H_{3a}} = 3.8 Hz, H_{6a}), 7.27-7.37 (m, 5H, H_{arom}), 7.54 (d, 1H, J_{NH/H₃} = 7.6 Hz, NH) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 21.3 and 23.6 (CH(CH₃)₂), 25.0 (CH(CH₃)₂), 44.0 (CH₂CH(CH₃)₂), 53.4 (COCHNH₂), 55.7 (C₃), 71.6 (CH₂Ph), 72.4 (C₅), 72.6 (C₂), 83.2 (C₆), 85.8 (C_{6a}), 86.6 (C_{3a}), 127.8 (2 CH_{arom}), 128.0 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.6 (C_{qarom}), 175.4 (NHCO) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺ found 349.2134, C₁₉H₂₉N₂O₄ requires 349.2122.

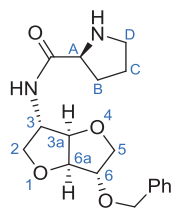


To a solution of compound **252** (300 mg, 0.690 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (7 mL) at 0°C is slowly added LiAlH₄ (1M in THF) (2.1 mL, 2.1 mmol, 3 eq). After stirring at room temperature for 48 hours, the reaction is cooled to 0°C then is added successively 0.08 mL of water, 0.08 mL of NaOH (15%) and 0.26 mL of water. After 1 hour stirring, the white precipitate is filtered off and washed with methanol. After concentration, the resulting oil is dissolved in ethyl acetate (80 mL) and water (40 mL). The water phase is extracted with ethyl acetate (4*80 mL). The organic phases are washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting yellow oil is purified by flash column chromatography using pentane - ethyl acetate (2:8) to give compound **267** (colourless oil, 25 mg, 9%) : ¹H NMR (300 MHz – CDCl₃) δ (ppm) = 0.89 and 0.92 (2 d, 6H, J = 6.6 Hz), 1.44 (s, 9H), 1.71-1.82 (m, 1H), 2.59-2.69 (m, 1H), 2.74 (dd, 1H, J = 12.1 Hz, J = 4.5 Hz), 3.25-3.28 (m, 1H), 3.43-3.50 (br m, 1H), 3.64 (dd, 1H, J = 2.5 Hz, ²J = 9.3 Hz), 3.84-3.91 (m, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.50 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 4.58 (AB system, 2H, ²J = 11.9 Hz), 4.63 (m, 1H, J = 4.1 Hz), 7.28-7.37 (m, 5H, H_{arom}).

268 **(2*S*)-2-Amino-*N*-[(3*S*,3*aR*,6*S*,6*aS*)-6-benzyloxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl]-3-methylbutanamide**

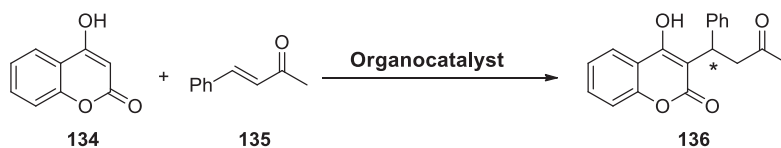


To a solution of compound **252** (200 mg, 0.46 mmol, 1 eq) in dichloromethane (4 mL) is added HCl (2M in Et₂O) (1.8 mL, 3.7 mmol, 8 eq). After 24 hours stirring at room temperature, the solution is concentrated, then dissolved in ethyl acetate (80 mL) and water (25 mL). After addition of NaOH (3M) to pH \approx 13, the water phase is extracted with ethyl acetate (3*80 mL). The organic phases are combined, washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting oil is purified by flash chromatography using dichloromethane - methanol (95:5) as eluent to afford compound **268** quantitatively (colourless oil) : $[\alpha]_D^{25} + 7.9^\circ$ (*c* 0.57, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3300, 2959, 2872, 1651, 1514, 1454, 1275, 1076, 907 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 0.79 and 0.97 (2 d, 6H, ³J_{CH(CH₃)₂/CH(CH₃)₂} = 7.0 Hz, CH(CH₃)₂), 2.30 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.21 (d, 1H, ³J = 3.7 Hz, CHCH(CH₃)₂), 3.73 (dd, 1H, J_{H₂/H₃} = 1.8 Hz, ²J_{H₂/H_{2'}} = 9.5 Hz, H₂), 3.86-3.93 (m, 3H, H_{2'}, H₅, H_{5'}), 4.07 (m, 1H, H₆), 4.40 (m, 1H, H₃), 4.54-4.61 (m with AB system, 3H, ²J = 12.0 Hz, H_{3a}, CH₂Ph), 4.63 (d, 1H, J_{H_{6a}/H_{3a}} = 3.9 Hz, H_{6a}), 7.27-7.36 (m, 5H, H_{arom}), 7.52 (d, 1H, J_{NH/H₃} = 6.7 Hz, NH) ; **¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 16.0 and 19.8 (CH(CH₃)₂), 30.8 (CH(CH₃)₂), 55.7 (C₃), 60.0 (COCHNH₂), 71.6 (CH₂Ph), 72.4 and 72.7 (C₂, C₅), 83.1 (C₆), 85.8 (C_{6a}), 86.6 (C_{3a}), 127.8 (2 CH_{arom}), 128.0 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.6 (C_{qarom}), 174.2 (NHCO) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺, found 335.1963, C₁₈H₂₇N₂O₄ requires 335.1965.



To a solution of compound **247** (209 mg, 0.483 mmol, 1 eq) in dichloromethane (4.5 mL) is added HCl (2M in Et₂O) (1.93 mL, 3.87 mmol, 8 eq). After 15 hours stirring at room temperature, the solution is concentrated then dissolved in ethyl acetate (80 mL) and water (25 mL). After addition of NaOH (3M) to pH \approx 13, the water phase is extracted with ethyl acetate (3*80 mL). The organic phases are combined, washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting oil is purified by flash chromatography using dichloromethane - methanol (95:5) as eluent to afford compound **270** (colourless oil, 144 mg, 90% yield) : $[\alpha]_D^{25}$ -7.5° (*c* 0.51, CHCl₃) ; **IR (ATR)** ν 3294, 2938, 2872, 1732, 1651, 1504, 1107, 1072, 1028, 912 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz – CDCl₃)** δ (ppm) = 1.69 (m, 2H, H_C), 1.88 (m, 1H, H_B), 2.13 (m, 1H, H_B), 2.86 (m, 1H, H_D), 3.00 (m, 1H, H_D), 3.70-3.75 (m, 2H, H_A, H₂), 3.89-3.93 (m, 3H, H_{2'}, H₅, H_{5'}), 4.07 (m, 1H, H₆), 4.37 (m, 1H, H₃), 4.55 (d, 1H, $J_{H_{3a}/H_{6a}}$ = 4.0 Hz, H_{3a}), 4.57 (AB system, 2H, 2J = 11.9 Hz, CH₂Ph), 4.63 (d, 1H, $J_{H_{6a}/H_{3a}}$ = 4.0 Hz, H_{6a}), 7.27-7.37 (m, 5H, H_{arom}), 7.83 (d, 1H, J_{NH/H_3} = 7.7 Hz, NH) ; **¹³C NMR (100 MHz - CDCl₃)** δ (ppm) = 26.3 (C_C), 30.8 (C_B), 47.3 (C_D), 55.6 (C₃), 60.5 (C_A), 71.6 (CH₂Ph), 72.4 and 72.6 (C₂, C₅), 83.1 (C₆), 85.8 (C_{6a}), 86.6 (C_{3a}), 127.8 (2 CH_{arom}), 128.0 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 137.6 (C_{qarom}), 174.9 (NHCO) ; **HRMS (ESI)** [M+H]⁺ found 333.1819, C₁₈H₂₅N₂O₄ requires 333.1809.

General procedure for the synthesis of warfarin

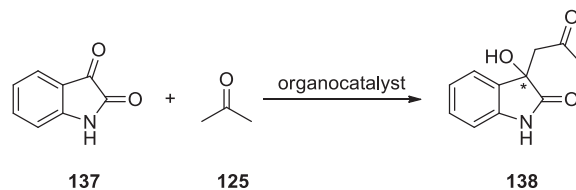


To a solution of **organocatalyst** (0.185 mmol, 0.1 eq), 4-hydroxycoumarin **134** (300 mg, 1.85 mmol, 1 eq) and benzalacetone **135** (406 mg, 2.78 mmol, 1.5 eq) in THF-H₂O (9:1) (5 mL) is added acetic acid (0.1 mL, 1.85 mmol, 1 eq). After 24 h at room temperature, the mixture is concentrated, diluted in ethyl acetate (80 mL) and water (50 mL). After extraction with ethyl acetate (3*80 mL), the organic phase is washed with brine (50 mL), then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting solid is purified by flash chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (7:3) as eluent.

The purity is verified by ¹H NMR according to the spectra described by Mlynarski.^[170]

The enantiomeric excess is determined by HPLC analysis of the purified product with a Lux Cellulose-1 column : hexane-isopropanol-formic acid (60:40:0.1), 1 mL min⁻¹, 30°C, λ = 254 nm, tr(*R*) = 4.9 min and tr(*S*) = 7.9 min.

General procedure for isatin aldolisation

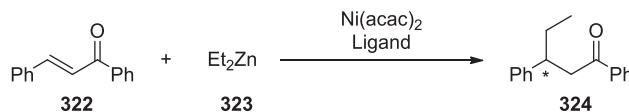


A solution of **organocatalyst** (0.068 mmol, 0.1 eq), isatin **137** (100 mg, 0.680 mmol, 1 eq) and 2,4-dinitrophenol (25 mg, 0.136 mmol, 0.2 eq) in acetone **125** (1.05 mL, 14.3 mmol, 21 eq) and water (0.33 mL, 18.4 mmol, 27 eq) is stirred at 0 → 15°C for 21 h. The mixture is concentrated then purified by flash chromatography using dichloromethane - methanol (97:3) as eluent.

The purity is verified by ^1H NMR in DMSO according to the spectra described by Tomasini.^[195]

The enantiomeric excess is determined by HPLC analysis of the purified product with an Lux Cellulose-3 column : hexane-isopropanol (90:10), 1 mL min⁻¹, λ = 254 nm, tr(*R*) = 12 min and tr(*S*) = 15 min.

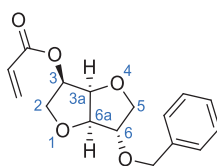
General procedure for addition of Et₂Zn to chalcone



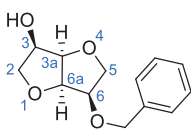
A solution of **ligand** (0.154 mmol, 0.16 eq) and precursor **nickel(II) acetylacetonate** (18 mg, 0.0672 mmol, 0.07 eq) in acetonitrile (2 mL) is refluxed for 1 hour. After cooling at room temperature, chalcone **322** (200 mg, 0.960 mmol, 1 eq) is added. After cooling at -20°C, diethyl zinc **323** (1M in hexane) (3.8 mL, 3.8 mmol, 4 eq) is slowly added. After 18 h at -20°C → +20°C, the reaction medium is cooled at 0°C then quenched with HCl (2M) (15 mL). After extraction with ethyl acetate (4*20 mL), the organic phase is washed with brine (30 mL), then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting solid is purified by flash chromatography using pentane - diethyl ether (98:2) as eluent.

The purity is verified by ¹H NMR in CDCl₃ according to the spectra described by Feringa.^[222]

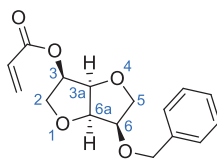
The enantiomeric excess is determined by HPLC analysis of the purified product with an Lux Cellulose-1 column : hexane-isopropanol (99.5:0.5), 1 mL min⁻¹, 30°C, λ = 254 nm, tr(*R*) = 62 min and tr(*S*) = 82 min.



To a solution of compound **161** (500 mg, 2.12 mmol, 1 eq) and trimethylamine (0.88 mL, 6.35 mmol, 3 eq) in dichloromethane (15 mL) at -40°C is added acryloyl chloride (0.69 mL, 8.46 mmol, 4 eq). After 6 hours at room temperature, the reaction is quenched with H₂O (20 mL) then extracted with dichloromethane (3*50 mL). The organic phase is washed with brine (80 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated. The resulting oil is purified by flash chromatography using dichloromethane - ethyl acetate (98:2) to give compound **38** as a colourless oil (124 mg, 20% yield) : ¹H NMR (400 MHz – CDCl₃) δ (ppm) = 3.80 (dd, 1H, ²J_{H₂/H₂'} = 9.6 Hz, J_{H₂/H₃} = 5.8 Hz, H₂), 3.90 (dd, 1H, ²J_{H₅/H₅'} = 10.1 Hz, J_{H₅/H₆} = 4.0 Hz, H₅), 3.98 (dd, 1H, ²J_{H₂'/H₂} = 9.6 Hz, J_{H₂'/H₃} = 6.1 Hz, H₂'), 4.03 (br d, 1H, ²J_{H₅'/H₅} = 10.1 Hz, H₅'), 4.08-4.12 (m, 1H, H₆), 4.55 (d, 1H, J_{H_{6a}/H_{3a}} = 4.8 Hz, H_{6a}), 4.58 (AB system, 2H, ²J = 12.0 Hz, CH₂Ph), 4.86 (app. t, 1H, J_{H_{3a}/H_{6a}} ≈ J_{H_{3a}/H₃} = 4.8 Hz, H_{3a}), 5.21 (ddd, 1H, J_{H₃/H₂} ≈ J_{H₃/H₂'} ≈ J_{H₃/H_{3a}} = 5.8 Hz, H₃), 5.87 (dd, 1H, ²J = 10.4 Hz, ³J_{cis} = 1.4 Hz, -CH=CH₂), 6.18 (dd, 1H, ³J_{cis} = 10.4 Hz, ³J_{trans} = 17.3 Hz, -CH=CH₂), 6.46 (dd, 1H, ³J_{trans} = 17.3 Hz, ²J = 1.4 Hz, -CH=CH₂), 7.27-7.37 (m, 5H, H_{arom}) ; ¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃) δ (ppm) = 70.1 (C₂), 71.6 (CH₂Ph), 73.4 (C₅), 74.3 (C₃), 80.8 (C_{3a}), 83.4 (C₆), 86.4 (C_{6a}), 127.8 (2 CH_{arom}), 127.9 (CH=CH₂), 128.0 (CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 131.8 (-CH=CH₂), 137.7 (C_{qarom}), 165.7 (C=O) ; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ found 313.1034, C₁₆H₁₈NaO₅ requires 313.1046.

342 **(3*R*,3*aR*,6*R*,6*aR*)-6-(Benzyloxy)hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-ol** ^[69]

To a solution of isomannide **2** (10.00 g, 68 mmol, 1 eq) in dimethylformamide (70 mL), sodium hydride (60% in oil) (2.74 g, 68 mmol, 1 eq) is added and the mixture is stirred at room temperature for 20 min. Benzylbromide (8.1 mL, 68 mmol, 1 eq) is added and the mixture is stirred at 80°C under argon for 3 days. The reaction mixture is concentrated under vacuum. The resulting oil is dissolved in water and ethyl acetate. The water phase is extracted with ethyl acetate (5*100 mL). The organic phases are combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting oil is purified by flash chromatography using petroleum ether - ethyl acetate (5:5) to give compound **342** (colourless oil, 7.16 g, 44% isolated yield) : ¹H NMR (300 MHz – CDCl₃) δ (ppm) = 3.68-3.76 (m, 2H), 3.96-4.02 (m, 2H), 4.04-4.12 (m, 1H), 4.24-4.31 (m, 1H), 4.46-4.58 (m with d, 3H, J = 11.9 Hz), 4.78 (d, 1H, J = 11.9 Hz), 7.29-7.38 (m, 5H).



To a solution of compound **342** (1 g, 4.2 mmol, 1 eq) and trimethylamine (0.88 mL, 6.3 mmol, 3 eq) in dichloromethane (35 mL) at -40°C is added acryloyl chloride (0.88 mL, 6.3 mmol, 1.5 eq). After 6 hours at room temperature, the reaction is quenched with H₂O (50 mL) then extracted with dichloromethane (3*80 mL). The organic phase is washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated. The resulting oil is purified by flash chromatography using dichloromethane - diethyl ether (98:2) to give compound **40** as a colourless oil (346 mg, 28% yield) : ¹H NMR (400 MHz – CDCl₃) δ (ppm) = 3.65 (dd, 1H, ²J_{H₅/H_{5'}}, ≈ J_{H₅/H₆} = (7.8+9.6)/2 = 8.7 Hz, H₅), 3.93 (dd, 1H, ²J_{H₅'/H₅} = 9.6 Hz, J_{H₅'/H₆} = 6.9 Hz, H_{5'}), 3.99 (dd, 1H, ²J_{H₂/H_{2'}} = 9.7 Hz, J_{H₂/H₃} = 5.8 Hz, H₂), 4.03-4.08 (m, 2H, H_{2'}, H₆), 4.51 (app. t, 1H, J_{H_{6a}/H_{3a}} ≈ J_{H_{6a}/H₆} = 4.9 Hz, H_{6a}), 4.57 (d, 1H, ²J = 11.9 Hz, CH₂Ph), 4.74 (app. t, 1H, J_{H_{3a}/H_{6a}} ≈ J_{H_{3a}/H₃} = 4.9 Hz, H_{3a}), 4.75 (d, 1H, ²J = 11.9 Hz, CH₂Ph), 5.19 (ddd, 1H, J_{H₃/H₂} ≈ J_{H₃/H_{3a}} = 5.8 Hz, H₃), 5.86 (dd, 1H, (dd, 1H, ²J = 10.4 Hz, ³J_{cis} = 1.4 Hz, -CH=CH₂), 6.17 (dd, 1H, ³J_{cis} = 10.4 Hz, ³J_{trans} = 17.3 Hz, -CH=CH₂), 6.46 (dd, 1H, ³J_{trans} = 17.3 Hz, ²J = 1.4 Hz, -CH=CH₂), 7.27-7.39 (m, 5H, H_{arom}) ; ¹³C NMR (100 MHz – CDCl₃) δ (ppm) = 70.7 (C₅), 71.2 (C₂), 72.7 (CH₂Ph), 74.5 (C₃), 78.9 (C₆), 80.4 (C_{6a}), 80.9 (C_{3a}), 127.8 (-CH=CH₂), 128.1 (3 CH_{arom}), 128.6 (2 CH_{arom}), 131.7 (-CH=CH₂), 137.7 (C_{qarom}), 165.7 (C=O) ; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ found 313.1037, C₁₆H₁₈NaO₅ requires 313.1046.

Bibliographie

- [1] Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chem. Theory Pract. Oxford Univ. Press. New York* **1998**, 30.
- [2] Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2014**, 16, 950.
- [3] Bozell, J. J.; Petersen, G. R. *Green Chem.* **2010**, 12, 539.
- [4] Hockett, R. C.; Fletcher, H. G.; Sheffield, E. L.; Goepp, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 927.
- [5] Brimacombe, J. S.; Foster, A. B.; Stacey, M.; Whiffen, D. H. *Tetrahedron* **1958**, 4, 351.
- [6] Che, P.; Lu, F.; Nie, X.; Huang, Y.; Yang, Y.; Wang, F.; Xu, J. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1077.
- [7] Hopton, F. J.; Thomas, G. H. S. *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 2395.
- [8] Flèche, G.; Huchette, M. *Starch/Stärke* **1986**, 174, 26.
- [9] Roquette Corporate : Biochimie, Amidonnerie, Bioraffinerie <http://www.roquette.fr/> (accessed Jul 23, 2015).
- [10] IFMAS <http://www.ifmas.eu/> (accessed Jul 23, 2015).
- [11] Latieule, S. Isosorbide biosourcé : Roquette démarre une unité à Lestrem <http://formule-verte.com/isosorbide-biosource-roquette-demarre-une-unite-a-lestrem/> (accessed Jul 22, 2015).
- [12] Rose, M.; Palkovits, R. *ChemSusChem* **2012**, 5, 167.
- [13] Defaye, J.; Pedersen, C. WO8900162A1.
- [14] Duclos, A.; Fayet, C.; Gelas, J. *Synthesis* **1994**, 1087.
- [15] Brinegar, W. C.; Wohlers, M.; Hubbard, M. A.; Zey, E. G.; Kvakovsky, G.; Shockley, T. H.; Roesky, R.; Dingerdissen, U.; Kind, W. WO0014081A1.
- [16] Howard, S. J.; Sanborn, A. J. WO2012015616A1.
- [17] Moore, K. M.; Sanborn, A. J. US2002052516A1.
- [18] Kurszewska, M.; Skorupowa, E.; Madaj, J.; Konitz, A.; Wojnowski, W. S.; Wiśniewski, A. *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 1261.
- [19] Gu, M.; Yu, D.; Zhang, H.; Sun, P.; Huang, H. *Catal. Letters* **2009**, 133, 214.

- [20] Oltmanns, J. U.; Palkovits, S.; Palkovits, R. *Appl. Catal. A Gen.* **2013**, *456*, 168.
- [21] Montassier, C.; Ménézo, J. C.; Moukolo, J.; Naja, J.; Hoang, L. C.; Barbier, J.; Boitiaux, J. P. *J. Mol. Catal.* **1991**, *70*, 65.
- [22] Li, H.; Yu, D.; Hu, Y.; Sun, P.; Xia, J.; Huang, H. *Carbon* **2010**, *48*, 4547.
- [23] Li, N.; Huber, G. W. *J. Catal.* **2010**, *270*, 48.
- [24] Arico, F.; Tundo, P.; Maranzana, A.; Tonachini, G. *ChemSusChem* **2012**, *5*, 1578.
- [25] Tomczyk, K. M.; Gunka, P. A.; Parzuchowski, P. G.; Zachara, J.; Rokicki, G. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1749.
- [26] Roquette. Présentation par Roquette Freres au Brew Symposium de 2005 <http://brew.geo.uu.nl/BREWsymposiumWiesbaden11mei2005/WEBSITEBREWDECHEMApr%E9sentationCRD.pdf> (accessed Jul 14, 2015).
- [27] Palkovits, R.; Tajvidi, K.; Procelewska, J.; Rinaldi, R.; Ruppert, A. *Green Chem.* **2010**, *12*, 972.
- [28] Liang, G.; Wu, C.; He, L.; Ming, J.; Cheng, H.; Zhuo, L.; Zhao, F. *Green Chem.* **2011**, *13*, 839.
- [29] Xi, J.; Zhang, Y.; Ding, D.; Xia, Q.; Wang, J.; Liu, X.; Lu, G.; Wang, Y. *Appl. Catal. A Gen.* **2014**, *469*, 108.
- [30] Tajvidi, K.; Pupovac, K.; Kukrek, M.; Palkovits, R. *ChemSusChem* **2012**, *5*, 2139.
- [31] Fenouillot, F.; Rousseau, A.; Colomines, G.; Saint-Loup, R.; Pascault, J. P. *Prog. Polym. Sci.* **2010**, *35*, 578.
- [32] Storbeck, R.; Rehahn, M.; Ballauff, M. *Die Makromol. Chemie* **1993**, *194*, 53.
- [33] Chrysanthos, M.; Galy, J.; Pascault, J.-P. *Polymer* **2011**, *52*, 3611.
- [34] Terado, Y.; Wada, M.; Urakami, T. US2008015331A1.
- [35] Spyrou, E.; Pfeffer, J.; Loesch, H.; Ebbing-Ewald, M.; Grosse-Beck, H. WO2011000587A1.
- [36] Pfeffer, J.; Ortelt, M.; Spyrou, E.; Haas, T.; Korek, U.; Schmidt, H.; Dingerdissen, U. WO2011000585A1.
- [37] Bachmann, F.; Reimer, J.; Ruppenstein, M.; Thiem, J. *Macromol. Chem. Phys.* **2001**, *202*, 3410.
- [38] Caouthar, A. A.; Loupy, A.; Bortolussi, M.; Blais, J.-C.; Dubreucq, L.; Meddour, A. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2005**, *43*, 6480.
- [39] Caouthar, A. A.; Roger, P.; Tessier, M.; Chatti, S.; Blais, J.-C.; Bortolussi, M. *Eur. Polym. J.* **2007**, *43*, 220.

- [40] Gorna, K.; Gogolewski, S. *J. Biomed. Mater. Res. Part A* **2006**, *79A*, 128.
- [41] Enregistrement “REACH” complet pour le POLYSORB® ID 37 <http://www.roquette.fr/2011-actualites-chimie-verte-microalgues-proteines/polysorb-id-37-diester-isosorbide-plastifiant-biosource-reach/> (accessed Jul 23, 2015).
- [42] Muri, E. M. F.; Abraham, B. A.; Barros, T. G.; Williamson, J. S.; Antunes, O. A. C. *Mini. Rev. Org. Chem.* **2010**, *7*, 75.
- [43] Muri, E. M. F.; Gomes, M.; Albuquerque, M. G.; da Cunha, E. F. F.; de Alencastro, R. B.; Williamson, J. S.; Antunes, O. a. C. *Amino Acids* **2005**, *28*, 413.
- [44] Freitas, R. F.; Teixeira, T. S. P.; Barros, T. G.; Santos, J. A. N.; Kondo, M. Y.; Juliano, M. A.; Juliano, L.; Blaber, M.; Antunes, O. A. C.; Abrahao, O. J.; Pinheiro, S.; Muri, E. M. F.; Puzer, L. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6072.
- [45] Oliveira, J. P. C.; Freitas, R. F.; De Melo, L. S.; Barros, T. G.; Santos, J. A. N.; Juliano, M. A.; Pinheiro, S.; Blaber, M.; Juliano, L.; Muri, E. M. F.; Puzer, L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 128.
- [46] Seemayer, R.; Bar, N.; Schneider, M. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1123.
- [47] Ravikumar, K. S.; Chandrasekaran, S. *Synthesis* **1994**, 1032.
- [48] Thatcher, G. R. J. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 597.
- [49] Vogler, M.; Koert, U.; Dorsch, D.; Gleitz, J.; Raddatz, P. *Synlett* **2003**, 1683.
- [50] Vogler, M.; Koert, U.; Harms, K.; Dorsch, D.; Gleitz, J.; Raddatz, P. *Synthesis* **2004**, 1211.
- [51] Moriarty, L. M.; Lally, M. N.; Carolan, C. G.; Jones, M.; Clancy, J. M.; Gilmer, J. F. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7991.
- [52] Guillarme, S.; Behr, J.-B.; Bello, C.; Vogel, P.; Saluzzo, C. *Bioorg. Chem.* **2010**, *38*, 43.
- [53] Wang, X.; Wang, L.; Li, T.; Huang, Z.; Lai, Y. S.; Ji, H.; Wan, X.; Xu, J.; Tian, J.; Zhang, Y. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3078.
- [54] Qiu, X.; Zhao, G.-D.; Tang, L.-Q.; Liu, Z.-P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2465.
- [55] Modjinou, T.; Versace, D.-L.; Abbad-Andalloussi, S.; Bousserhine, N.; Babinot, J.; Langlois, V.; Renard, E. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2015**, *3*, 1094.
- [56] Lorenzini, C.; Haider, A.; Kang, I.-K.; Sangermano, M.; Abbad-Andalloussi, S.; Mazeran, P.-E.; Lalevee, J.; Renard, E.; Langlois, V.; Versace, D.-L. *Biomacromolecules* **2015**, *16*, 683.
- [57] Zhu, Y.; Durand, M.; Molinier, V.; Aubry, J.-M. *Green Chem.* **2008**, *10*, 532.

- [58] Lai, J.; Bigot, S.; Sauthier, M.; Molinier, V.; Suisse, I.; Castanet, Y.; Aubry, J.-M.; Morteux, A. *ChemSusChem* **2011**, *4*, 1104.
- [59] Lavergne, A.; Moity, L.; Molinier, V.; Aubry, J.-M. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 5997.
- [60] Machut, C.; Mouri-Belabdelli, F.; Cavrot, J.-P.; Sayede, A.; Monflier, E. *Green Chem.* **2010**, *12*, 772.
- [61] Tachdjian, C.; Karanewsky, D. S.; Adamski-Werner, S.; Yamamoto, J. M. WO2009111447A2.
- [62] Tachdjian, C.; Adamski-Werner, S.; Yamamoto, J.; Lang, H.; Karanewsky, D. S. WO2011/002871A2.
- [63] Metcalfe, J. C.; Stoddart, J. F.; Jones, G.; Crawshaw, H. H.; Quick, A.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 430.
- [64] Shin, S.; Seo, J. W.; Cho, J. K.; Kim, S.; Cha, J.; Gong, M. S. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1163.
- [65] Grosshans, P.; Jouaiti, A.; Bulach, V.; Planeix, J.-M.; Hosseini, M. W.; Nicoud, J.-F. *Chem. Commun.* **2003**, 1336.
- [66] Kiehne, U.; Lutzen, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5333.
- [67] Kadraoui, M.; Maunoury, T.; Derriche, Z.; Guillaume, S.; Saluzzo, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 441.
- [68] Tamion, R.; Marsais, F.; Ribereau, P.; Queguiner, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2415.
- [69] Loupy, A.; Monteux, D. A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1541.
- [70] Loupy, A.; Monteux, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7023.
- [71] Jones, G. B.; Guzel, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4695.
- [72] Li, J.; Xie, L.; Guzel, M.; Heaton, S. B.; Ma, D.; Kallmerten, A. E.; Jones, G. B. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 5459.
- [73] Xu, M.; Lin, G.-Q.; Xia, L.-J. *Chinese J. Chem.* **1998**, *16*, 561.
- [74] Xu, M.-H.; Wang, W.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2229.
- [75] Xu, M.-H.; Wang, W.; Xia, L.-J.; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3953.
- [76] Riber, D.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 229.
- [77] Enholm, E. J.; Cottone, J. S.; Allais, F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 145.
- [78] Enholm, E. J.; Cottone, J. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3959.

- [79] Enholm, E. J.; Allais, F.; Bareyt, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2871.
- [80] Carcedo, C.; Dervisi, A.; Fallis, I. A.; Ooi, L.; Malik, K. M. A. *Chem. Commun.* **2004**, *10*, 1236.
- [81] Dervisi, A.; Carcedo, C.; Ooi, L. L. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 175.
- [82] Guillarme, S.; Nguyen, T. X. M.; Saluzzo, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1449.
- [83] Le, T. T.; Guillarme, S.; Saluzzo, C. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8893.
- [84] Paolucci, C.; Rosini, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2923.
- [85] Bakos, J.; Heil, B.; Marko, L. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *253*, 249.
- [86] Zhou, H.; Hou, J.; Cheng, J.; Lu, S.; Fu, H.; Wang, H. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *543*, 227.
- [87] Xie, B.-H.; Xia, C.-G.; Lu, S.; Chen, K.-J.; Kou, Y.; Yin, Y.-Q. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7365.
- [88] Ibrahim, H.; Bournaud, C.; Guillot, R.; Toffano, M.; Vo-Thanh, G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4900.
- [89] Reetz, M. T.; Neugebauer, T. *Angew. Chem. - Int. Ed.* **1999**, *38*, 179.
- [90] Reetz, M. T.; Mehler, G. *Angew. Chem. - Int. Ed.* **2000**, *39*, 3889.
- [91] Diéguez, M.; Pàmies, O.; Claver, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3363.
- [92] Sharma, R. K.; Samuelson, A. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2387.
- [93] Sharma, R. K.; Nethaji, M.; Samuelson, A. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 655.
- [94] Bondarev, O. G.; Goddard, R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9013.
- [95] Gavrilov, K. N.; Zheglov, S. V.; Vologzhanin, P. A.; Maksimova, M. G.; Safronov, A. S.; Lyubimov, S. E.; Davankov, V. a.; Schäffner, B.; Börner, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3120.
- [96] Gavrilov, K. N.; Zheglov, S. V.; Vologzhanin, P. a.; Rastorguev, E. A.; Shiryaev, A. A.; Maksimova, M. G.; Lyubimov, S. E.; Benetsky, E. B.; Safronov, A. S.; Petrovskii, P. V.; Davankov, V. a.; Shaffner, B.; Borner, A. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2008**, *57*, 2311.
- [97] De Coster, G.; Vandyck, K.; Eycken, E. Van Der; Eycken, J. Van Der; Elseviers, M.; Roper, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1673.
- [98] Huynh, K.-D.; Ibrahim, H.; Toffano, M.; Vo-Thanh, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1542.

- [99] Huynh, K.-D.; Ibrahim, H.; Kolodziej, E.; Toffano, M.; Vo-Thanh, G. *New J. Chem.* **2011**, *35*, 2622.
- [100] Berkessel, A.; Gröger, H. **2005**.
- [101] Truong, T.-K.-T.; Nguyen Van Buu, O.; Aupoix, A.; Pegot, B.; Vo-Thanh, G. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 53.
- [102] Kumar, V.; Olsen, C. E.; Schäffer, S. J. C.; Parmar, V. S.; Malhotra, S. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3905.
- [103] Kumar, V.; Pei, C.; Olsen, C. E.; Schäffer, S. J. C.; Parmar, V. S.; Malhotra, S. V. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 664.
- [104] Nguyen Van Buu, O.; Aupoix, A.; Vo-Thanh, G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2260.
- [105] Nguyen Van Buu, O.; Aupoix, A.; Hong, N. D. T.; Vo-Thanh, G. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 2060.
- [106] Van Buu, O. N.; Vo-Thanh, G. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 158.
- [107] Da Silva, M. D. R. G.; Pereira, M. M. A. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 197.
- [108] Carcedo, C.; Knight, J. C.; Pope, S. J. A.; Fallis, I. A.; Dervisi, A. *Organometallics* **2011**, *30*, 2553.
- [109] Kumar, S.; Ramachandran, U. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4141.
- [110] Chen, L.; Guillarme, S.; Saluzzo, C. *Arkivoc* **2013**, *iii*, 227.
- [111] Chen, L. Y.; Guillarme, S.; Whiting, A.; Saluzzo, C. *Arkivoc* **2014**, 215.
- [112] Janvier, M.; Moebs-Sanchez, S.; Popowycz, F. *Chimia* **2016**, *sous press.*
- [113] Barros, T. G.; Pinheiro, S.; Williamson, J. S.; Tanuri, A.; Pereira, H. S.; Brindeiro, R. M.; Neto, J. B. A.; Antunes, O. A. C.; Muri, E. M. F. *Synthesis* **2009**, *4*, 620.
- [114] Lemieux, R. U.; McInnes, A. G. *Can. J. Chem.* **1960**, *38*, 136.
- [115] Stoss, P.; Merrath, P.; Schlüter, G. *Synthesis* **1987**, *2*, 174.
- [116] Cekovic, Z.; Tokic, Z. *Synthesis* **1989**, *8*, 610.
- [117] Abenhaim, D.; Loupy, A.; Munnier, L.; Tamion, R.; Marsais, F.; Queguiner, G. *Carbohydr. Res.* **1994**, *261*, 255.
- [118] Kurochkina, G. I.; Bratash, G. S.; Soboleva, N. O.; Vasyanina, L. K.; Grachev, M. K.; Nifant'ev, E. E. *Russ. J. Gen. Chem.* **2004**, *74*, 1616.
- [119] Buck, K. W.; Duxbury, J. M.; Foster, A. B.; Perry, A. R.; Webber, J. M. *Carbohydr. Res.* **1966**, *2*, 122.

- [120] Liu, F.; De Oliveira Vigier, K.; Pera-Titus, M.; Pouilloux, Y.; Clacens, J.-M.; Decampo, F.; Jérôme, F. *Green Chem.* **2013**, *15*, 901.
- [121] Tamion, R.; Marsais, F.; Ribereau, P.; Queguiner, G.; Abenhaim, D.; Loupy, A.; Munnier, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1879.
- [122] Bachmann, F.; Reimer, J.; Ruppenstein, M.; Thiem, J. *Macromol. Rapid Commun.* **1998**, *19*, 21.
- [123] Besset, C.; Binauld, S.; Ibert, M.; Fuertes, P.; Pascault, J.-P.; Fleury, E.; Bernard, J.; Drockenmuller, E. *Macromolecules* **2010**, *43*, 17.
- [124] Laboratory Safety Fact Sheet # 26 Synthesizing, Purifying, and Handling Organic Azides http://www.ehs.ucsb.edu/files/docs/lis/factsheets/Azides_FS26.pdf (accessed Sep 8, 2015).
- [125] Cope, A. C.; Shen, T. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3177.
- [126] Barros, T. G.; Pinheiro, S.; Williamson, J. S.; Tanuri, A.; Gomes, M.; Pereira, H. S.; Brindeiro, R. M.; Neto, J. B. A.; Antunes, O. A. C.; Muri, E. M. F. *Amino Acids* **2010**, *38*, 701.
- [127] Thiagarajan, S.; Gootjes, L.; Vogelzang, W.; Wu, J.; Van Haveren, J.; Van Es, D. S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 383.
- [128] Thiagarajan, S.; Gootjes, L.; Vogelzang, W.; Van Haveren, J.; Lutz, M.; Van Es, D. S. *ChemSusChem* **2011**, *4*, 1823.
- [129] Bashford, V. G.; Wiggins, L. F. *J. Chem. Soc.* **1950**, 371.
- [130] Imm, S.; Bähn, S.; Zhang, M.; Neubert, L.; Neumann, H.; Klasovsky, F.; Pfeffer, J.; Haas, T.; Beller, M. *Angew. Chem. - Int. Ed.* **2011**, *50*, 7599.
- [131] Pingon, D.; Diebolt, O.; Vogt, D. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2905.
- [132] Dillon, G. P.; Gaynor, J. M.; Khan, D.; Carolan, C. G.; Ryder, S. A.; Marquez, J. F.; Reidy, S.; Gilmer, J. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1045.
- [133] Wright, L. W.; Brandner, J. D. US3023223A.
- [134] Fuertes, P. EP1647540A1.
- [135] Hagberg, E.; Martin, K.; Van Ee, J.; Le Nôtre, J.; Van Es, D. S.; Van Haveren, J. WO2013125950A1.
- [136] Wright, L.; Hartmann, L. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1588.
- [137] Le Nôtre, J.; Van Haveren, J.; Van Es, D. S. *ChemSusChem* **2013**, *6*, 693.
- [138] Lerchner, A.; Achatz, S.; Rausch, C.; Haas, T.; Skerra, A. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 3374.

- [139] Gross, J.; Tauber, K.; Fuchs, M.; Schmidt, N. G.; Rajagopalan, A.; Faber, K.; Fabian, W. M. F.; Pfeffer, J.; Haas, T.; Kroutil, W. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2117.
- [140] Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. - Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580.
- [141] Ohkuma, T.; Hattori, T.; Ooka, H.; Inoue, T.; Noyori, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2681.
- [142] Grasa, G. A.; Zanotti-Gerosa, A.; Medlock, J. A.; Hems, W. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1449.
- [143] Barros, T. G.; Zorzanelli, B. C.; Pinheiro, S.; de Brito, M. A.; Tanuri, A.; da Costa, E. C. B.; Mohana-Borges, R. S.; Rodrigues, C. R.; Souza, A. T. M.; Ferreira, V. F.; Muri, E. M. F. *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9*, 239.
- [144] Soloway, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2442.
- [145] Pelter, A.; Levitt, T. E.; Nelson, P. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1539.
- [146] Tani, J.; Oine, T.; Inoue, I. *Synthesis* **1975**, 714.
- [147] Collum, D. B.; Chen, S.-C.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4393.
- [148] Trapani, G.; Reho, A.; Latrofa, A. *Synthesis* **1983**, 1013.
- [149] Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196.
- [150] Tang, P. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 262.
- [151] Mylavarapu, R. K.; GCM, K.; Kolla, N.; Veeramalla, R.; Koilkonda, P.; Bhattacharya, A.; Bandichhor, R. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 1065.
- [152] Nguyen, T. B.; Sorres, J.; Tran, M. Q.; Ermolenko, L.; Al-Mourabit, A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3202.
- [153] Starkov, P.; Sheppard, T. D. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1320.
- [154] Lanigan, R. M.; Starkov, P.; Sheppard, T. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4512.
- [155] Yamashita, R.; Sakakura, A.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3654.
- [156] Gernigon, N.; Al-Zoubi, R. M.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8386.
- [157] Wang, C.; Yu, H.-Z.; Fu, Y.; Guo, Q.-X. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2140.
- [158] Liu, S.; Yang, Y.; Liu, X.; Ferdousi, F. K.; Batsanov, A. S.; Whiting, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, No. 25, 5692.
- [159] Janvier, M.; Moebs-Sanchez, S.; Popowycz, F. *soumis*.
- [160] Yuan, J.; Simpson, R. D.; Zhao, W.; Tice, C. M.; Xu, Z.; Cacatian, S.; Jia, L.; Flaherty, P. T.; Guo, J.; Ishchenko, A.; Wu, Z.; McKeever, B. M.; Scott, B. B.; Bukhtiyarov, Y.; Berbaum, J.; Panemangalore, R.; Bentley, R.; Doe, C. P.; Harrison, R. K.; McGeehan,

- G. M.; Singh, S. B.; Dillard, L. W.; Baldwin, J. J.; Claremon, D. A. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4836.
- [161] Hashimoto, K.; Saito, B.; Miyamoto, N.; Oguro, Y.; Tomita, D.; Shiokawa, Z.; Asano, M.; Kakei, H.; Taya, N.; Kawasaki, M.; Sumi, H. Y.; Iwai, K.; Yoshida, S.; Yoshimatsu, M.; Aoyama, K.; Kosugi, Y.; Kojima, T.; Morishita, N.; Dougan, D. R.; Snell, G. P.; Imamura, S.; Ishikawa, T. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1228.
- [162] Demir, A. S.; Tanyeli, C.; Gülbeyaz, V. *Turkish J. Chem.* **1996**, *20*, 139.
- [163] Robinson, A.; Li, H.; Feaster, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8321.
- [164] Li, H.; Robinson, A. J. US5856525A.
- [165] Tsuchiya, Y.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4851.
- [166] Cravotto, G.; Nano, G. M.; Palmisano, G.; Tagliapietra, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 707.
- [167] Xie, B.-H.; Guan, Z.; He, Y.-H. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2012**, *87*, 1709.
- [168] Halland, N.; Hansen, T.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem. - Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955.
- [169] Kim, H.; Yen, C.; Preston, P.; Chin, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5239.
- [170] Rogozinska, M.; Adamkiewicz, A.; Mlynarski, J. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1155.
- [171] Rogozinska-Szymczak, M.; Mlynarski, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 813.
- [172] Liu, Y.; Liu, X.; Wang, M.; He, P.; Lin, L.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4136.
- [173] Yang, H.-M.; Li, L.; Jiang, K.-Z.; Jiang, J.-X.; Lai, G.-Q.; Xu, L.-W. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9708.
- [174] Kristensen, T. E.; Vestli, K.; Hansen, F. K.; Hansen, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *30*, 5185.
- [175] Xie, J.-W.; Yue, L.; Chen, W.; Du, W.; Zhu, J.; Deng, J.-G.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 413.
- [176] Lim, Y. J.; Kim, D. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 1825.
- [177] Kucherenko, A. S.; Siyutkin, D. E.; Nigmatov, A. G.; Chizhov, A. O.; Zlotin, S. G. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3078.
- [178] Kucherenko, A. S.; Lisnyak, V. G.; Chizhov, A. O.; Zlotin, S. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *18*, 3808.
- [179] Shi, T.; Guo, Z.; Yu, H.; Xie, J.; Zhong, Y.; Zhu, W. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2538.

- [180] Dong, Z.; Wang, L.; Chen, X.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 30, 5192.
- [181] Mei, R.-Q.; Xu, X.-Y.; Li, Y.-C.; Fu, J.-Y.; Huang, Q.-C.; Wang, L.-X. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1566.
- [182] Dong, J.; Du, D.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 8125.
- [183] Zhu, X.; Lin, A.; Shi, Y.; Guo, J.; Zhu, C.; Cheng, Y. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4382.
- [184] Suh, C. W.; Han, T. H.; Kim, D. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, 34, 1623.
- [185] List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
- [186] Malkov, A. V.; Kabeshov, M. A.; Beller, M.; Kysilka, O.; Malyshev, D. A.; Pluhackova, K.; Kocovsky, P. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5473.
- [187] Shen, C.; Shen, F.; Xia, H.; Zhang, P.; Chen, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 708.
- [188] Ricci, A.; Bernardi, L.; Gioia, C.; Vierucci, S.; Robitzer, M.; Quignard, F. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6288.
- [189] Liu, Y.; Gao, P.; Wang, J.; Sun, Q.; Ge, Z.; Li, R. *Synlett* **2012**, 23, 1031.
- [190] Kumar, A.; Chimni, S. S. *Tetrahedron* **2013**, 69, 5197.
- [191] Xu, B.; Li, L.; Gou, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 1556.
- [192] Li, L.; Gou, S.; Liu, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 193.
- [193] Guo, Q.; Zhao, J. C.-G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1768.
- [194] Saiyed, A. S.; Bedekar, A. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 1035.
- [195] Luppi, G.; Cozzi, P. G.; Monari, M.; Kaptein, B.; Broxterman, Q. B.; Tomasini, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7418.
- [196] Angelici, G.; Corrêa, R. J.; Garden, S. J.; Tomasini, C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 814.
- [197] Kinsella, M.; Duggan, P. G.; Lennon, C. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 1423.
- [198] Chen, J.-R.; Liu, X.-P.; Zhu, X.-Y.; Li, L.; Qiao, Y.-F.; Zhang, J.-M.; Xiao, W.-J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 10437.
- [199] Pearson, A. J.; Panda, S. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5548.
- [200] Allu, S.; Molleti, N.; Panem, R.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4080.
- [201] Guo, Q.; Bhanushali, M.; Zhao, C.-G. *Angew. Chem. - Int. Ed.* **2010**, 49, 9460.

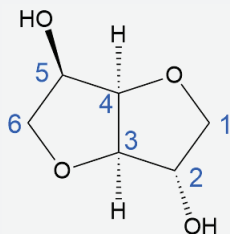
- [202] Hernández, J. G.; García-López, V.; Juaristi, E. *Tetrahedron* **2012**, 68, 92.
- [203] Lu, Y.; Ma, Y.; Yang, S.; Ma, M.; Chu, H.; Song, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 1082.
- [204] Zhang, F.; Li, C.; Qi, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 380.
- [205] Nakamura, S.; Hara, N.; Nakashima, H.; Kubo, K.; Shibata, N.; Toru, T. *Chem. - A Eur. J.* **2008**, 14, 8079.
- [206] Hara, N.; Nakamura, S.; Shibata, N.; Toru, T. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1621.
- [207] Luo, S.; Zhou, P.; Li, J.; Cheng, J.-P. *Chem. - A Eur. J.* **2010**, 16, 4457.
- [208] Soai, K.; Hayasaka, T.; Ugajin, S.; Yokoyama, S. *Chem. Lett.* **1988**, 1571.
- [209] Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, 2, 171.
- [210] Christoffers, J.; Koripelly, G.; Rosiak, A.; Rossle, M. *Synthesis* **2007**, 9, 1279.
- [211] Rossiter, B. E.; Swingle, N. M. *Chem. Rev.* **1992**, 771.
- [212] Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, 56, 8033.
- [213] Soai, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, T.; Ebihara, K. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4148.
- [214] Soai, K.; Hayasaka, T.; Ugajin, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, No. 8, 516.
- [215] Soai, K.; Okudo, M.; Okamoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 95.
- [216] Fujisawa, T.; Itoh, S.; Shimizu, M. *Chem. Lett.* **1994**, 1777.
- [217] Tseng, C.-H.; Hung, Y.-M.; Uang, B.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 130.
- [218] Asami, M.; Usui, K.; Higuchi, S.; Inoue, S. *Chem. Lett.* **1994**, 297.
- [219] Corma, A.; Iglesias, M.; Martín, M. V.; Rubio, J.; Sanchez, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 845.
- [220] Escorihuela, J.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6885.
- [221] Jansen, J. F. G. A.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 581.
- [222] De Vries, A. H. M.; Jansen, J. F. G. a.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **1994**, 50, 4479.
- [223] De Vries, A. H. M.; Imbos, R.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1467.
- [224] LeGall, E.; Léonel, E. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, 19, 5238.
- [225] Berini, C.; Lavergne, A.; Molinier, V.; Capet, F.; Deniau, E.; Aubry, J.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 1937.

- [226] Liao, L.-X.; Wang, Z.-M.; Zhang, H.-X.; Zhou, W.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3649.
- [227] Bolm, C.; Ewald, M.; Felder, M. *Chem. Ber.* **1992**, *15*, 1205.
- [228] Spieler, J.; Huttenloch, O.; Waldmann, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, No. 3, 391.

Annexes

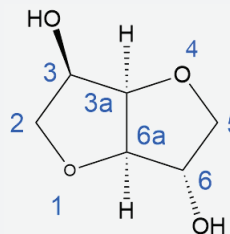
Annexe 1 - Différentes nomenclatures des isohexides

Nomenclature des sucres



1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitol

Nomenclature des hétérocycles (IUPAC)

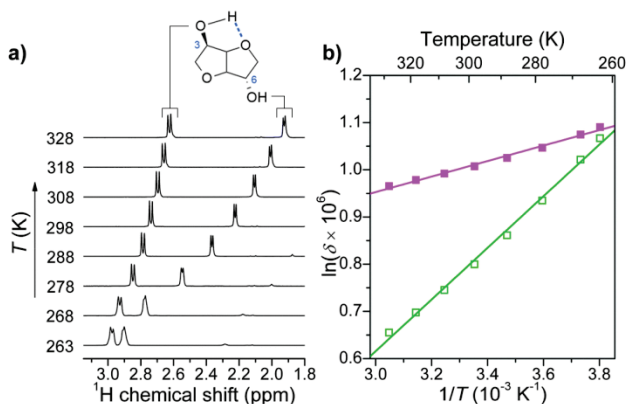


(3*R*,3*aR*,6*S*,6*aR*)-hexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3,6-diol

Historiquement, la nomenclature des sucres a été la première utilisée pour décrire l'isosorbide (dérivé du D-sorbitol, lui-même issu du D-glucose), l'isomannide (dérivé du D-mannitol) et l'isoidide (dérivé du L-iditol). Quant à la nomenclature hétérocyclique, elle est fréquemment utilisée dans les parties expérimentales (particulièrement dans les descriptions des spectres RMN).

Annexe 2 - Évolution de $\delta_{\text{CDCl}_3}(\text{OH-C}_3)$ et de $\delta_{\text{CDCl}_3}(\text{OH-C}_6)$ en fonction de T

La corrélation $\ln(\delta) = (A/T) + B$ donne une droite dont le coefficient directeur indique directement la nature intra- ou intermoléculaire des liaisons H considérées.



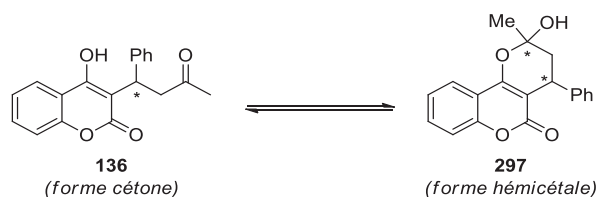
Corrélation $\ln(\delta) = A/T + B$:

- liaison H intramoléculaire
 $90 < A < 160 \text{ K}$
- liaison H intermoléculaire
 $290 < A < 655 \text{ K}$

Observations :

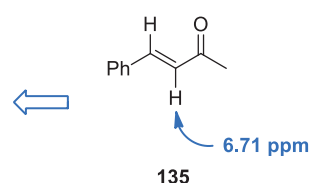
- $\delta(\text{OH-C}_6)$: $A = 547 \text{ K}$
- $\delta(\text{OH-C}_3)$: $A = 164 \text{ K}$

Annexe 3 - Détermination de la pureté des échantillons par RMN ¹H pour la warfarine 138



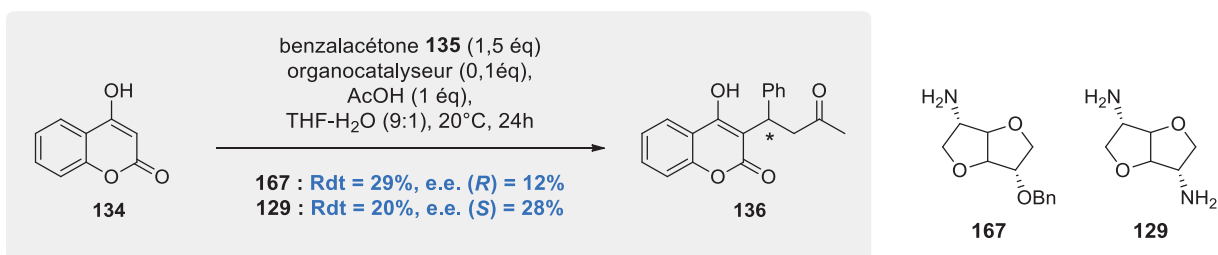
RMN ¹H décrite dans CDCl₃ à 600 MHz ^[170]

<i>nature</i>	<i>signal</i>	<i>δ (ppm)</i>	<i>multiplicité</i>	<i>intensité</i>
cétone	OH	9,47	s	0,3
/	ArH	7,93	d	0,3
/	ArH	7,88	d	0,9
/	ArH	7,8	d	1,1
/	ArH	7,55	t	1
/	ArH	7,47	m	1,5
/	ArH	7,34-7,18	m	18
cétone	CH	4,69	d	0,3
cétal	CH	4,27	dd	1
cétal	CH	4,15	dd	1,1
cétone	CH ₂	3,85	dd	0,3
cétal	OH	3,38	bs	1
cétone	CH ₂	3,3	d	0,3
cétal	OH	3,21	bs	1,1
cétal	CH ₂	2,53	dd	1
cétal	CH ₂	2,46	dd	1,1
cétal	CH ₂	2,4	dd	1
cétone	CH ₃	2,28	s	0,9
cétal	CH ₂	2	dd	1,1
cétal	CH ₃	1,7	s	3,3
cétal	CH ₃	1,66	s	3



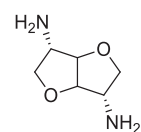
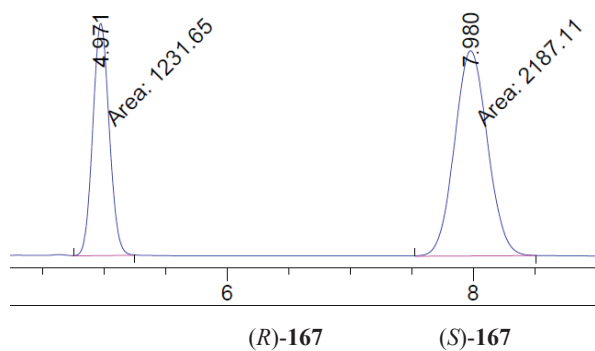
Le degré de pureté est évalué par RMN ¹H dans le CDCl₃. Le spectre est complexe, du fait d'un équilibre rapide entre la forme cétone **136** et la forme hémicétal **287** de la warfarine. La forme cétone offre un seul centre asymétrique donc un signal relativement simple, alors que la présence de deux centres asymétriques dans la forme hémicétal engendre la formation de diastéréoisomères et donc le dédoublement du signal. Les éventuelles traces de benzalacétone sont détectées grâce au signal du proton éthylénique, sortant dans une zone dégagée du spectre de la warfarine.

Annexe 4 - Meilleures inductions pour la synthèse asymétrique de la warfarine

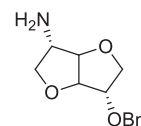
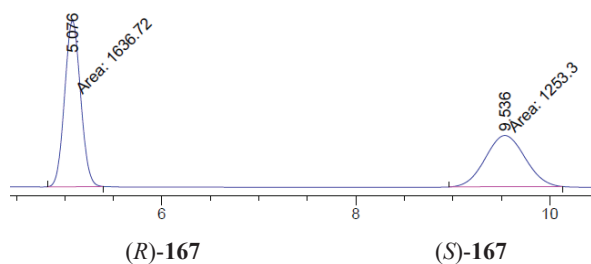


Méthode HPLC

Colonne	Lux Cellulose-1 (25 cm)
Eluant	hexane-isopropanol-formic acid (60:40:0.1)
Débit	1 mL min ⁻¹
Température de colonne	40°C
Longueur d'onde	λ = 254 nm
Echantillon	en solution dans hexane-isopropanol (9:1) à 2 mg.mL ⁻¹
Volume d'injection	V = 2 μL
Temps de retentions	tr(<i>R</i>) = 4.9 min tr(<i>S</i>) = 7.9 min

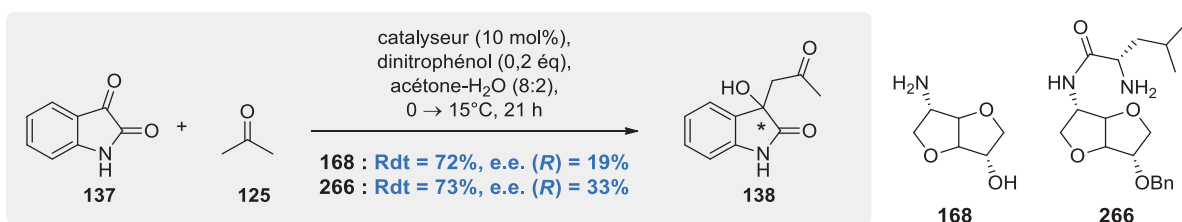


129
 Rdt = 20%
 e.e. (*S*) = 28%

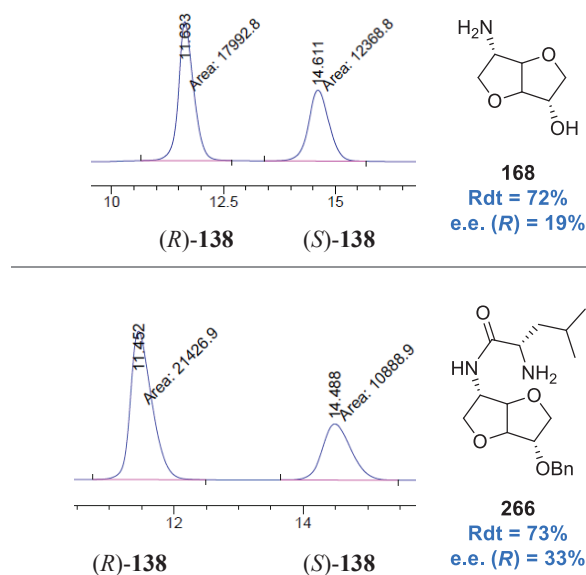


167
 Rdt = 29%
 e.e. (*R*) = 12%

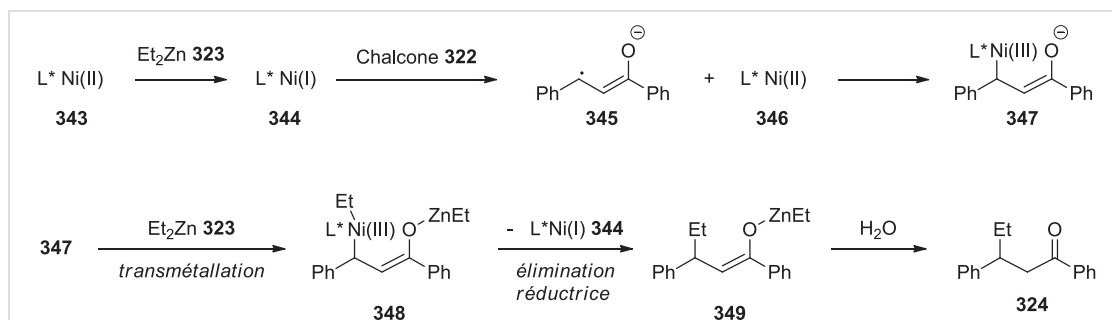
Annexe 5 - Meilleures inductions pour l'aldolisation de l'isatine



Méthode HPLC	
Colonne	Lux Cellulose-3 (25 cm)
Eluant	hexane-isopropanol (90 : 10)
Débit	1 mL min ⁻¹
Température de colonne	30°C
Longueur d'onde	$\lambda = 254 \text{ nm}$
Echantillon	en solution dans le méthanol à 2 mg.mL ⁻¹
Volume d'injection	V = 10 μL
Temps de retentions	tr(R) = 11,5 min tr(S) = 14,5 min



Annexe 6 - Mécanisme proposé pour l'addition 1,4 d'organozinc sur la chalcone **322**



De manière générale, un mécanisme radicalaire a été proposé (Bolm *et al.*^[227] et Waldmann *et al.*^[228]). Tout d'abord, l'organozinc **323** réduirait le précurseur Ni(II) en l'espèce catalytique active Ni(I). Ce complexe transférerait un électron à la chalcone **322**, puis une étape de transmétallation serait à l'origine de la formation d'un complexe Ni(III)-énolate **348**. Une étape d'élimination réductrice permettrait la régénération du complexe de Ni(I) et la formation de l'énolate de Zn **349**. L'hydrolyse de ce dernier donnerait enfin la cétone β -alkylée **324**.

Table des illustrations

Figures

Figure 1 - Les trois principaux diastéréoisomères isohexides.....	19
Figure 2 - Évolution de $\delta_{\text{CDCl}_3}(\text{OH-C}_3)$ et de $\delta_{\text{CDCl}_3}(\text{OH-C}_6)$ en fonction de T (extrait des travaux de Xu ^[6]).....	20
Figure 3 - Répartition des publications scientifiques relatives aux trois isohexides.....	21
Figure 4 - Production de l'isosorbide	23
Figure 5 - Applications non alimentaires des ressources issues de l'agriculture (Europe, 2002)	24
Figure 6 - Applications dans le domaine des polymères.....	26
Figure 7 - Applications des isohexides en chimie médicinale	29
Figure 8 - Formation d'un réseau antibactérien 26 par réaction thiol-ène entre le dérivé allylé de l'isosorbide 24 et un trithiol ^{[55],[56]}	30
Figure 9 - Éther couronne dérivé de l'isomannide	31
Figure 10 - Auto-assemblage de 28 en hélice à triple brin.....	31
Figure 11 - Exemples de ligands dérivés d'isohexides.....	37
Figure 12 - Organocatalyse covalente et non covalente ^[100]	46
Figure 13 - Reconnaissance chirale par des liquides ioniques dérivés de l'isomannide	47
Figure 14 - Formation de complexes NHC	49
Figure 15 - Objectifs de synthèse pour la conception d'organocatalyseurs potentiels	52
Figure 16 - Réactions modèles choisies pour l'évaluation des dérivés isohexides comme organocatalyseurs.....	53
Figure 17 - Bilan des substrats disponibles pour une substitution nucléophile ^[112]	58
Figure 18 - Règles prédictives pour la "dangerosité" des azotures ^[124]	63
Figure 19 - Bilan des mono-amines synthétisées	69
Figure 20 - État de l'art pour la synthèse des diamines	70
Figure 21 - Règles prédictives appliquées au diazoture 196	71
Figure 22 - Organocatalyseurs de type amines / diamines pour la synthèse asymétrique de la warfarine.....	101
Figure 23 - Organocatalyseurs recyclables pour la synthèse de la warfarine	103
Figure 24 - Organocatalyseurs bifonctionnels pour la synthèse de la warfarine	104
Figure 25 - Spectres d'absorbance de la warfarine et du benzalacétone	106
Figure 26 - Perspectives de criblage pour la synthèse de la warfarine	110

Figure 27 - Aldolisation de l'isatine	111
Figure 28 - Perspectives de criblage pour l'aldolisation de l'isatine	119
Figure 29 - Perspectives pour l'addition d' Et_2Zn sur la chalcone 322.....	124
Figure 30 - Projet de synthèse multi-composants	125
Figure 31 - Synthèse des dérivés acrylés 38 et 40.....	125
Figure 32 - Meilleurs résultats obtenus pour la synthèse asymétrique de la warfarine 136 et l'aldolisation de l'isatine 137	128

Schémas

Schéma 1 - Alkylation asymétrique de l'acide phénylacétique	33
Schéma 2 - Addition diastéréosélective d'organozinciques sur des α -cétoesters	33
Schéma 3 - Réaction de Diels-Alder entre des dérivés esters acryliques et la cyclopentadiène	34
Schéma 4 - Approche du diène dans le cas d'un complexe- η^6 de chrome avec l'auxiliaire chiral.....	35
Schéma 5 - Synthèse de γ -butyrolactone <i>via</i> un couplage réducteur au SmI_2	35
Schéma 6 - Addition radicalaire de nitrones sur des esters α,β -insaturés	36
Schéma 7 - Cyclisation radicalaire d'esters acryliques dérivés de l'isosorbide (a) et de l'isomannide (b)	37
Schéma 8 - Etapes clés de la synthèse des dérivés dihydrofurane 59 et furane 60 (Paolucci ^[84])	44
Schéma 9 - Synthèse du dérivé tétrahydrofuranique 92 (Saluzzo ^{[82],[83]}).....	44
Schéma 10 - Induction asymétrique dans une réaction d'aza-Diels-Alder par des liquides ioniques chiraux	48
Schéma 11 - Alkylation de l'ester de glycine protégé 116	49
Schéma 12 - Réaction d'alkylation de Friedel-Crafts catalysée par des dérivés thiourées.....	50
Schéma 13 - Addition de Michael catalysée par des dérivés amino-thiourées, diamines et diimines	51
Schéma 14 - Rétrosynthèse pour l'obtention de mono-amines.....	57
Schéma 15 - Sélectivité de la monobenzoylation en milieu non dissociant et en milieu dissociant	60
Schéma 16 - Valorisation de l'isomère <i>exo</i> -benzylé.....	62
Schéma 17 - Synthèse de polyacrylamides 170	63
Schéma 18 - La benzylamine comme alternative aux azotures pour la synthèse de l'amino-alcool 168	64

Schéma 19 - Valorisation de l'isomère <i>endo</i> -benzylé 162	64
Schéma 20 - Introduction de l'azoture en <i>endo</i> sur le dérivé 150.....	65
Schéma 21 - Mono-tosylation de l'isosorbide	65
Schéma 22 - Synthèse de l'amino-éther 178.....	66
Schéma 23 - Substitution de 148 et 150 par des amines primaires	67
Schéma 24 - Mono-tosylation de l'isomannide	67
Schéma 25 - Synthèse de la diamine 192 par azoturation.....	71
Schéma 26 - Essais de substitution de 154 par différentes amines	72
Schéma 27 - Synthèse de l'isodide par réaction de Mitsunobu	74
Schéma 28 - Synthèse du dérivé dibromé 206	75
Schéma 29 - Production de L-itol 213 à partir de D-glucose 5.....	78
Schéma 30 - Projet de conversion de l'isosorbide par des ADHs.....	78
Schéma 31 - Stratégie envisagée pour l'introduction du motif 1,2-diamine	80
Schéma 32 - <i>Exo</i> -amidation par des agents de couplages classiques (Muri ^{[43],[143]})	80
Schéma 33 - Condensation de l' <i>endo</i> -amine XX avec un chlorure d'acyle par Gilmer ^[132]	81
Schéma 34 - Formation d' <i>exo</i> -amide par ouverture d'oxazolones (Muri ^{[113],[126]}).....	81
Schéma 35 - Mécanisme proposé pour l'amidation catalysée par l'acide borique	82
Schéma 36 - Synthèse de l'amide 228 comme référence	83
Schéma 37 - Hydrolyse du Boc pour l'obtention de la diamine 262	91
Schéma 38 - Déprotection des dérivés de la L-leucine 263 et 248	92
Schéma 39 - Déprotection directe du dérivé L-valinamide 252.....	93
Schéma 40 - Bilan des dérivés diamines vicinales et amino-amides issus des couplages peptidiques	95
Schéma 41 - Synthèse énantiosélective de la warfarine par des auxiliaires chiraux ^[162]	99
Schéma 42 - Obtention de la warfarine énantipure par oxydoréduction ^[163]	100
Schéma 43 - Stratégie de synthèse énantiosélective de la warfarine par réaction tandem Knoevenagel/Hétéro-Diels-Alder ^[166]	100
Schéma 44 - Formation de l'espèce catalytique 282 à partir des imidazolidines de Jorgensen	102
Schéma 45 - Equilibre entre forme cétone 138 et hémicétale 297	105
Schéma 46 - Addition 1,4 d'organozinc sur la chalcone 322.....	120

Tableaux

Tableau 1 - Les ligands phosphines dérivés des isohexides et leur application en catalyse organométallique.....	39
Tableau 2 - Les ligands phosphites et phosphinites dérivés des isohexides et leur application en catalyse organométallique	40
Tableau 3 - Les ligands amidophosphites dérivés des isohexides et leur application en catalyse organométallique.....	41
Tableau 4 - Les ligands aminés dérivés des isohexides et leur application en catalyse organométallique.....	43
Tableau 5 - Exemples de mono-fonctionnalisation de l'isosorbide	59
Tableau 6 - Monobenzylation de l'isosorbide	62
Tableau 7 - Synthèse d'amino-éthers dérivés de l'isomannide	68
Tableau 8 - Conditions de réduction de la diamine 197.....	72
Tableau 9 - Etude des conditions de réduction de la diamine 200	73
Tableau 10 - Activation de l'isoidide	74
Tableau 11 - Essais de substitution de l'isoidide activée par des amines	75
Tableau 12 - Essais de substitution de l'isoidide activé par l'azoture de sodium	76
Tableau 13 - Optimisation de la charge catalytique*	83
Tableau 14 - Optimisation du ratio amine/acide carboxylique	84
Tableau 15 - Application de la méthode à divers acides carboxyliques aromatiques et aliphatiques * ^a	86
Tableau 16 - Couplage avec divers acides aminés * ^a	88
Tableau 17 - Variation de la nature du squelette isohexide	89
Tableau 18 - Réduction du dérivé glycinamide 246	91
Tableau 19 - Réduction du dérivé L-leucinamide 248	92
Tableau 20 - Essais de réduction du dérivé L-valinamide 252	93
Tableau 21 - Essais de réduction du dérivé L-prolinamide 247.....	94
Tableau 22 - Essais de réduction du dérivé prolinamide 270	94
Tableau 23 - Reproduction de conditions de la littérature	105
Tableau 24 - Séparation des signaux HPLC en fonction de la température de colonne	106
Tableau 25 - Rapide optimisation des conditions réactionnelles	108
Tableau 26 - Criblage des organocatalyseurs de première génération pour la synthèse de la warfarine.....	109
Tableau 27 - Organocatalyseurs amino-alcools et diamines pour l'aldolisation de l'isatine ..	112
Tableau 28 - Organocatalyseurs bifonctionnels pour l'aldolisation de l'isatine	113

Tableau 29 - Reproduction de conditions de la littérature	115
Tableau 30 - Conditions de séparation en HPLC pour l'aldol 138.....	115
Tableau 31 - Optimisation des conditions réactionnelles pour l'aldolisation de l'isatine * ^a ..	117
Tableau 32 - Criblage d'organocatalyseurs de première et seconde générations pour la synthèse de 138 * ^a	118
Tableau 33 - Ligands aminés pour la catalyse au nickel de l'addition d'Et ₂ Zn sur la chalcone 322.....	121
Tableau 34 - Reproduction de conditions décrites pour la synthèse de 324	122
Tableau 35 - Criblage des diamines 129 et 193 pour la synthèse asymétrique de 324 * ^a	123